

Este número da Pulmão RJ – Vol 14 N 1 – entrando em um novo ciclo de vida

Denise Duprat Neves
Editora biênio 2003-2005
Profª. Adjunta da UNIRIO

Estamos chegando aos 14 anos de existência! No contexto existencial, os setênios funcionam como arquétipos, podendo ser avaliado mais pela intuição do que pela razão. Sabe-se que as antigas sociedades humanas tinham o costume de dar um significado ritualístico às passagens dos setênios e alguns desses ritos sobrevivem até hoje em determinadas sociedades. Em muitas tribos indígenas o menino de 7 anos já começa a ser treinado nas artes da caça e da guerra. Para os católicos os 7 anos era a idade da primeira comunhão e, aos 14, era feita a crisma. Aos 21 anos, o nosso código civil reconhecia a até pouco tempo a maioridade, como herança das tradições romanas e gregas. Existem muitos fenômenos físicos ligados ao que ocorre nos setênios ao longo da vida, acreditando-se que a cada 7 anos somos uma pessoa diferente.

Os primeiros setênios caracterizam-se pelo processo de construção. Os 14 anos marcam o final da fase infantil e inicia-se a fase juvenil. Mas, é pelo fim do 3º setênio que o jovem consegue formar pensamentos autônomos e próprios, independentes de conceitos ou experiências emprestadas do mundo externo, encontrando a sua própria identidade. Não sei se a “vida” de uma revista segue este paradigma, mas esperamos poder crescer rapidamente e já estamos adquirindo a nossa própria identidade.

Gostaríamos de deixar registrado aqui os nossos agradecimentos a colaboração para com a revista de nosso editor adjunto Rogério Rufino, que por estar assumindo outros compromissos, deixará este cargo. Ele continuará em nosso conselho editorial e participando ativamente da nossa publicação. Damos as boas vindas

a Agnaldo José Lopes que aceitou o desafio de ocupar este cargo e já vem colaborando, de maneira ainda mais próxima, na elaboração desta edição.

No artigo de Opinião – “*Tomografia computadorizada de alta resolução – uma proposta para traduzir a expressão crazy paving*” nos traz uma interessante visão do termo adotado para descrever este aspecto tomográfico. O “*Crazy paving*” ou pavimentação em mosaico ou, como proposto, pavimentação irregular, é definido como uma combinação de opacidades em vidro fosco e espessamento dos septos interlobares levando ao aspecto que mimetiza a pavimentação com pedras utilizada nas áreas de Arquitetura e Urbanismo. Foi inicialmente descrita em casos de proteinose alveolar mas pode estar presente em outras doenças como na pneumonia por *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus, na hemorragia pulmonar e na bronquiolite obliterante e pneumonia em organização (BOOP). Se este assunto é de seu interesse sugiro ler este artigo e o de Johkoh T et al disponível no site <http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/211/1/155>.

O outro artigo de Opinião refere-se ao “*Omalizumabe: uma nova perspectiva para o tratamento da asma*”. O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que se liga seletivamente ao receptor de alta-afinidade da imunoglobulina E (IgE) humana, que é importante na patogenia da asma alérgica. Em ensaios terapêuticos entre asmáticos com elevação da IgE sérica, o Omalizumabe é capaz de reduzir a necessidade de corticosteróides inaláveis e de medicação de resgate, melhorando o controle da asma e a qualidade de vida. De modo geral foi bem tolerado, mas casos de urticária foram registrados, além

de infecção respiratória alta e cefaléia, que podem constituir uma limitação para seu uso.

A diminuição do abandono do tratamento da tuberculose é um importante passo para o controle da doença. Sua prevalência em nosso meio ainda é elevada e a "causa" desta atitude ainda não totalmente conhecida. Certamente o abandono é multifatorial e possivelmente variável na dependência da cultura social da população estudada. Os autores do artigo original "*Teria a confirmação diagnóstica algum efeito protetor no abandono do tratamento da tuberculose?*" estudam um destes fatores, nem sempre avaliado por outros autores. Por questões de rigidez metodológica tendemos a estudar casos com o diagnóstico confirmado mas a não confirmação do caso pode influenciar a credibilidade do médico e do paciente no diagnóstico levando a dúvidas com relação a necessidade de se manter o tratamento por tempo prolongado como recomendado.

Em outro artigo original os autores comentam os aspectos observados na "*Tomografia computadorizada de alta resolução no estudo dos pacientes com sarcoma de Kaposi e SIDA*". Antes do surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida o sarcoma de Kaposi era visto mais raramente, especialmente em homens idosos do oeste da Europa e região mediterrânea (especialmente em italianos e judeus) e, também, endemicamente na África equatorial. Antes do uso dos esquemas anti-retrovirais de alta potencia, cerca de 15% a 20% dos pacientes infectados pelo HIV apresentavam o sarcoma de Kaposi, que foi utilizado como critério definidor da presença da síndrome de imunodeficiência adquirida. Apesar de acometer mais freqüentemente a pele, o pulmão pode apresentar a lesão em cerca de 1/3 dos casos. Conhecer os aspectos tomográficos pode auxiliar no diagnóstico de certeza - feito por meio da broncoscopia, que mostra lesões típicas (lesões nodulares na submucosas com coloração de vermelha a púrpura).

A Sarcoidose descrita por Hutchinson, em 1877, é uma doença granulomatosa, multissistêmica, de etiologia ainda desconhecida. O conhecimento sobre esta enfermidade tem crescido, mas ainda existem muitas controvérsias e enigmas a seu respeito. Sua manifestação mais comum é a pulmonar e ganglionar mas podendo se apresentar de diversas formas. Neste número, em "*Avaliação da função pulmonar na sarcoidose*", os autores descrevem a freqüência e tipo de comprometimento funcional ventilatório, correlacionando estes achados com os da radiografia do tórax.

Cada vez mais a imunohistoquímica vem ajudando na identificação e classificação de tumores. No artigo

original "*Diferenciação neuroendócrina dos mesoteliomas pleurais*", os autores avaliam o rendimento de alguns destes marcadores, inclusive em associação, em 16 pacientes com tumor primário da pleura. A presença do fenótipo neuroendócrino em determinados tumores o torna mais respondedor aos quimioterápicos, o que pode ser uma importante informação para se estabelecer a conduta do caso.

No **Como eu faço** temos dois artigos, um sobre diagnóstico e outro sobre tratamento.

Na apresentação sobre "*Diagnóstico de falsos tumores de pulmão*" os autores dividem com os leitores suas experiências com o diagnóstico diferencial de nódulos e massas pulmonares. A possibilidade de câncer de pulmão deve ser sempre pensada, mas em muitas situações esta hipótese pode ser descartada com maior ou menor grau de certeza frente a alguns aspectos da imagem no raio X simples ou na tomografia, associado a dados clínicos e pós tratamento inicial evitando-se, assim, procedimentos invasivos com maior risco e estresse para o paciente e seu médico.

No artigo "*Como uso antileucotrienos no tratamento da asma*" poderemos apreender a ação destes medicamentos orais, eficazes na prevenção das crises de asma e rinite devido ao seu efeito antiinflamatório, contudo, de pouca utilidade nos sintomas agudos pois seu efeito broncodilatador é modesto, lento e inferior ao obtido com os β_2 -agonistas, embora possa ser aditivo a estes. Um grupo da Cochrane de Vias Respiratórias avaliou 27 estudos sobre o desempenho dos antileucotrienos em comparação com os corticosteróides inalados na dose de 400mcg de beclometasona ou equivalente no tratamento da asma. Observaram diferenças pequenas, porém significativas, favorecendo o uso dos corticosteróides, e concluem que estes devem permanecer como escolha de primeira linha como monoterapia para a asma persistente. No entanto, conforme destacado pelo autor, em algumas situações os antileucotrienos podem ser muito úteis, especialmente na asma induzida pelo exercício e por aspirina e quando da concomitância de rinite alérgica. Os consensos recomendam seu uso na fase 4, ou seja nos que persistem sintomáticos mesmo em uso regular do corticóide e β_2 -agonista de longa duração. No entanto, estudos recentes mostram sua utilidade na fase 3 e estudos de longo prazo são necessários.

Em ponto de vista trazemos um artigo sobre "*Genes + fumo = DPOC*". Este é um tema atual e que ainda é pouco entendido pois só agora os estudos genéticos estão avançando mais rapidamente. Parece ser necessária a predisposição genética para que o fumante desenvolva DPOC pois esta ocorre em torno

de 15 a 20% dos fumantes. Mesmo assim, esta doença é uma das principais causas de morte no mundo, e a única que vem crescendo em prevalência e em mortalidade. Compreendendo melhor o mecanismo de desenvolvimento da doença e sendo capazes de identificar os indivíduos mais susceptíveis de apresentar a DPOC poderemos instituir medidas de controle mais eficazes.

No artigo de atualização sobre *“Infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório em crianças”* são apresentados as características do vírus, sua patogenia e a terapêutica. Como a maioria das infecções virais respiratórias não é grave e melhora sem tratamento específico, geralmente não necessita da identificação laboratorial do vírus específico envolvido. No entanto, as infecções pulmonares pelo vírus sincicial respiratório que acometem lactentes (com menos de dois anos de idade especialmente entre 3 e 6 meses), bebês prematuros, crianças com asma, displasia broncopulmonar e portadores de cardiopatias congênitas, pessoas idosas, naquelas com doença pulmonar crônica ou imunodeprimidos pode ser grave e mesmo fatal, causando bronquiolite e pneumonia.

Na série de casos é apresentado a *“Citopatologia de tumores raros do pulmão e da parede torácica: Relato de seis casos”*. Além de aprendermos um pouco mais sobre estes raros tumores, belas imagens dos aspectos citológicos ilustram este artigo, numa interface entre clínicos e patologistas.

Em *“Tumor de Pancoast e carcinoma gástrico primários e sincrônicos. Relato de caso”* os autores descrevem um interessante e raro caso de adeno-

carcinomas - do sulco pulmonar superior e da junção esôfago-gástrica - diagnosticados simultaneamente. A utilização das citoqueratinas para o diagnóstico e uma revisão da literatura sobre casos semelhantes são apresentadas e discutidas.

Em outro relato de caso é discutida a *“Associação entre silicose e esclerose sistêmica – síndrome de Erasmus”*. Doenças do colágeno, como a Esclerose Sistêmica Progressiva, a Artrite Reumatóide, e o Lúpus Eritematoso Sistêmico têm sido relacionadas à Silicose. Dessas, a associação com a Esclerose Sistêmica Progressiva é a que possui estudos mais consistentes e sabe-se que esta combinação não é meramente uma coincidência. Possivelmente, esta associação de doenças esteja ligada à contínua estimulação imunológica que ocorre em nível alveolar em pacientes suscetíveis de desenvolver doenças auto-imunes. A associação com colagenosas pode levar a um predomínio de opacidades irregulares, além do quadro clínico e laboratorial característico de cada uma delas.

Em contos e crônicas temos a colaboração de uma Professora de Letras e Literatura apresentando *“A influência da tuberculose na poesia de Manuel Bandeira”*. Além de permitir aos mais novos conhecer um pouco da história da tuberculose, ainda presta uma homenagem ao querido Professor Aloysio de Paula.

Conforme planejado estamos mantendo a revista equilibrada – com artigos de cunho prático e científico de ponta – tornando-a útil a um grande número de médicos e estudantes de todos os níveis. Espero que gostem deste número. ■

Tomografia computadorizada de alta resolução – uma proposta para traduzir a expressão “crazy paving”

Aginaldo José Lopes¹, Domenico Capone¹, José Manoel Jansen¹

Em Medicina, assim como em outras áreas das ciências, uma das grandes preocupações sempre foi estabelecer linguagem que propicie, dentre outras coisas, a troca de informações sobre determinado assunto e a comparação de resultados de trabalhos científicos. Mas isso nem sempre é tarefa fácil. O avanço acelerado dos métodos diagnósticos, especialmente nas áreas de Radiologia e Biologia Molecular exige, quase que diariamente, a introdução de novos termos nesse já extenso linguajar médico.

Com o advento da tomografia computadorizada (TC), em especial a técnica de alta resolução (TCAR), um grande número de novos termos foi introduzido na literatura para definir as alterações encontradas nas doenças pulmonares. Um deles, o *crazy paving*, foi inicialmente empregado por Murch e Carr, em 1989, para definir uma das anormalidades que, até então, era característica da proteinose alveolar¹. Refere-se à presença de áreas de opacidade em vidro fosco permeadas por septos interlobulares espessados.

Em nosso meio, vários termos têm sido utilizados para traduzir a expressão do idioma inglês *crazy paving*, incluindo “pavimentação louca”, “pavimentação maluca” e “pavimentação em mosaico”. Este último, inclusive, é o proposto para um Consenso Brasileiro².

Neste artigo, os autores fazem uma breve discussão

do padrão tomográfico *crazy paving* e, a título de colaboração, propõem nova terminologia para tradução mais adequada para a língua portuguesa – “pavimentação irregular”.

O crazy paving na tomografia computadorizada de alta resolução

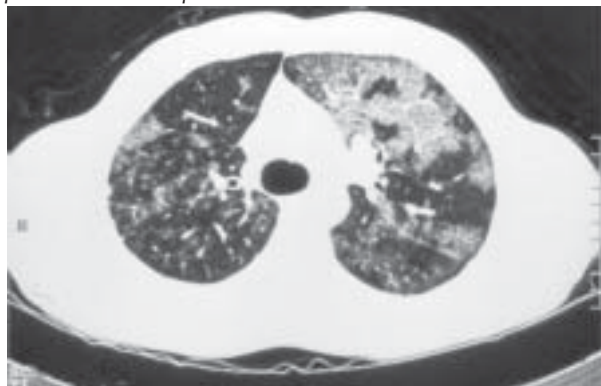
O advento da TCAR permitiu a delimitação do parênquima pulmonar até o nível do lóbulo pulmonar secundário – o bloco de construção do pulmão. Essa maior definição da imagem pulmonar trouxe à tona a necessidade de nomear as inúmeras anormalidades encontradas no exame.

Uma dessas anormalidades tomográficas, a *opacidade em vidro fosco*, representa o aumento da atenuação do parênquima pulmonar que não oblitera o contorno dos brônquios ou vasos pulmonares³, sendo termo derivado de uma semelhança com vidro despolido. Já o *espessamento de septos interlobulares* refere-se a opacidade linear fina, que corresponde aos septos conjuntivos interlobulares espessados⁴. Foi a superposição desses dois achados (opacidade em vidro fosco e septo interlobular espessado) que constituiu o padrão tomográfico de *crazy paving* no imaginário dos autores que primeiro o descreveram (Figura 1).

1. Disciplina de Pneumologia e Fisiologia da UERJ.
Trabalho realizado pela Disciplina de Pneumologia e Fisiologia da UERJ.

Endereço para correspondência: Aginaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ.
Tels.: (21) 2587-6537 / 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br
Artigo recebido para publicação no dia 27/01/2005 e aceito no dia 28/02/2005, após revisão.

Figura 1 – TCAR de tórax: padrão de crazy paving. (Diagnóstico: pneumonite de hipersensibilidade).



Apesar de ter sido descrito inicialmente como achado patognomônico da proteinose alveolar, sabe-se hoje que o *crazy paving* pode ser observado em uma série de entidades nosológicas, como pneumonia intersticial aguda, edema pulmonar, hemorragia alveolar, carcinoma bronquíolo-alveolar, linfoma, pneumocistose, aspergilose invasiva, pneumonite de hipersensibilidade, dentre outras⁵⁻⁷. Além do mais, corresponde a diferentes substratos anatopatológicos que vão desde a ocupação alveolar por material proteínico (proteinose alveolar)

até o preenchimento alveolar por células neoplásicas (linfoma, carcinoma bronquíolo-alveolar) constituindo, pois, achado inespecífico⁶.

A utilização do termo “pavimentação em mosaico”

O padrão tomográfico de *crazy paving* refere-se à combinação de opacidade em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares que, no imaginário dos que o descreveram, mimetiza a aparência irregular do calçamento com pedras. Aqui no Brasil, inúmeras foram as tentativas de traduzir a expressão para o português, algumas delas sem real preocupação com a origem do termo na língua inglesa.

Em meio a essa confusão lingüística que inclui não só o *crazy paving* mas também outras expressões estrangeiras, veio à tona a proposta para um consenso brasileiro de terminologia para descrever radiografia e tomografia computadorizada do tórax. Nela, o *crazy paving* é traduzido como “pavimentação em mosaico”, termo já utilizado correntemente entre a maioria dos radiologistas e pneumologistas.

Entretanto, nas áreas de Arquitetura e Urbanismo, especialmente dos países anglo-saxônicos, a pavimentação em mosaico é feita tomando-se como base

Figura 2 – Vários modelos de pavimentação em mosaico utilizados nas áreas de Arquitetura e Urbanismo, incluindo o crazy paving (retirado do site <http://www.dagiles.co.uk/pages/stencil.htm>).

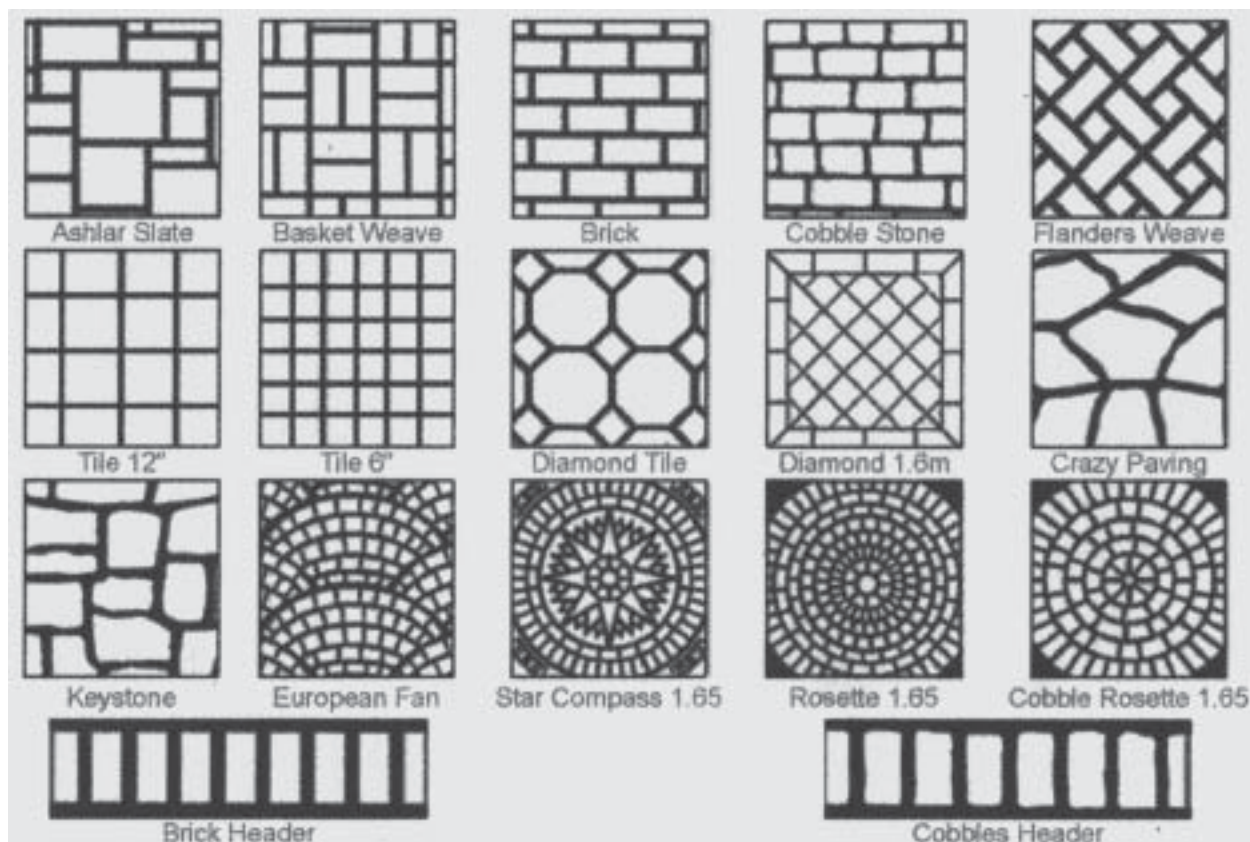


Figura 3 – Demonstração da aplicação do padrão de crazy paving na construção civil.



dezenas de padrões (Figura 2). Um deles é o *crazy paving* que utiliza, lado-a-lado, diferentes formas geométricas, dando uma aparência final irregular, desconjuntada à superfície moldada (Figura 3). Curiosamente, esse é o modelo de pavimentação em mosaico que apresenta custo mais elevado, pois, para a sua construção, são utilizados blocos de diferentes formas e tamanhos.

Com base nessas considerações, há certa imprecisão da expressão “pavimentação em mosaico” para traduzir o padrão tomográfico em questão, uma vez que ela representa, na verdade, um conjunto de modelos de pavimentação, incluindo o *crazy paving*. Embora não esteja incorreta, ela é pouco específica pois alguns padrões tomográficos poderiam mimetizar outros tipos de “pavimentação em mosaico” que não o *crazy paving* e trazer certa confusão.

“Pavimentação irregular” – uma proposta para a tradução do termo “crazy paving”

O *crazy paving*, a rigor (e conforme consta em dicionário), é definido como um *modelo de superfície feito com pedaços irregulares de pedra ou concreto*

(<http://www.wordfweonline.com/en/CRAZYPAVING>). Dessa forma, os autores propõem, com base na origem da expressão inglesa, o uso do termo “pavimentação irregular” para definir o padrão tomográfico constituído pela superposição de opacidade em vidro fosco com septos interlobulares espessados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radiol* 1989;40:240-3.
2. Souza Jr AS, Araújo Neto CA, Jasinovodolinsk D, Marchiori E, Kawakama J, Irion KL et al. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax (sugestões iniciais para um Consenso Brasileiro). *Radiol Bras* 2002;35(2):125-8.
3. Murdoch J, Muller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR* 1992;159:473-7.
4. Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *AJR* 1989;152:1179-82.
5. Johkoh T, Itoh H, Müller NL, Ichikado K, Nakamura H, Ikezoe J et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: Spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology* 1999;211:155-60.
6. Vabo KA, Marchiori E, Santos MLO, Souza Jr AS. Doenças pulmonares cursando com o padrão de pavimentação em mosaico na tomografia computadorizada de alta resolução: correlação com achados anatomopatológicos. *Rev Imagem* 2004; 26(2):77-85.
7. Marchiori E, Vabo KA, Souza Jr AS, Escuissato DL, Gasparetto EL, Nobre LF, Irion KL, Araujo Neto C, Zanetti G. Padrão de pavimentação em mosaico na TCAR em doenças pulmonares infecciosas. *Pulmão RJ* 2004;13(4):250-5. ■

Omalizumabe: uma nova perspectiva para o tratamento da asma

Omalizumab: a new perspective in asthma's treatment

Hisbello S. Campos

O impacto crescente da asma sobre a população vem motivando o desenvolvimento de novos medicamentos que permitam alcançar melhores resultados que os atuais. Por isso, o arsenal medicamentoso contra a asma vem sendo acrescido ao longo do tempo, mas, com exceção dos antileucotrienos, os novos medicamentos representam avanços na potência e na especificidade de remédios antigos, como broncodilatadores e corticosteróides, e não inovações. Como a asma e a alergia, particularmente a rinite alérgica, andam de mãos dadas, ligadas por laços genéticos e entrelaçando mecanismos patogênicos comuns, uma linha de estudos visando ao desenvolvimento de novos medicamentos teve como objetivo o componente alérgico da resposta imune característica da asma. As bases fisiopatológicas comuns da asma e da rinite alérgica têm levado diversos autores a postular que ambas possam ser manifestações de uma mesma síndrome¹. Dessa forma, a IgE, imunoglobulina que desempenha um papel chave na asma e na rinite alérgica passou a ser um alvo do tratamento de ambas. Conseqüentemente, está sendo lançado um anticorpo monoclonal anti-IgE humana, o Omalizumabe, capaz de inibir a degranulação de mastócitos e de limitar a liberação de mediadores inflamatórios. Seu lançamento

em nosso país está previsto para breve dependendo das autoridades reguladoras.

No presente trabalho, serão comentados aspectos comuns da fisiopatologia da asma e da rinite alérgicas, bem como o mecanismo de ação e os critérios para inserção do Omalizumabe no esquema terapêutico da asma.

A IgE na fisiopatologia das doenças alérgicas

Embora nem todos os mecanismos patogênicos envolvidos na asma e na rinite possam ser atribuídos a atopia, ela certamente ocupa papel de destaque dentre os agentes etiológicos dessas alterações clínicas, sendo considerada o principal fator predisponente para o desenvolvimento da asma². Os riscos atribuíveis à alergia englobam 40% dos asmáticos e 50% dos casos de rinite não-infecciosa^{3,4}. A reação alérgica começa com a exposição de um alérgeno a uma célula apresentadora de antígenos (macrófagos, células dendríticas). A partir daí, essa célula processa o alérgeno e apresenta seu epítipo peptídico em sua superfície celular, onde são reconhecidos pelos linfócitos T e B. Os linfócitos interagem entre si levando à produção de IgE específica para aquele alérgeno⁵. Uma vez formada, a IgE liga-se aos receptores de alta afinidade

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Local de realização: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Declaração de conflito de interesse: O autor não tem qualquer vínculo contratual com o laboratório produtor do produto nem recebe qualquer vantagem financeira.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro – RJ. E-mail: hisbello@globo.com
Artigo recebido para publicação no dia 14/02/2005 e aceito no dia 03/03/2005, após revisão.

(Fc-ε-RI) e de baixa afinidade (Fc-ε-RII) de diversas células do sistema imune. Com a subsequente exposição antigênica, o alérgeno liga-se ao conjunto Fc-ε-RI/IgE nas paredes dos mastócitos levando à degranulação dessas células, o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios pré-formados (histamina e triptase) e na síntese e liberação de novos mediadores (prostaglandina e leucotrienos), citocinas (fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-6). Os mediadores pré-formados liberados são responsáveis pela resposta inflamatória que ocorre poucos minutos após a exposição alérgica. Nos brônquios, essa resposta é caracterizada por edema da mucosa, produção aumentada de muco e espasmo da musculatura lisa; na mucosa nasal, por espirros, coriza, coceira, rinorréia e congestão. Parte dos mediadores liberados imediatamente age como quimioattractantes e promovem a infiltração de células imunes nas mucosas, particularmente eosinófilos. Isso leva a uma segunda fase de alterações teciduais que ocorre de 6 a 12 horas após a exposição alérgica (reação tardia).

A persistência das respostas inflamatórias tardias é responsável pelos achados histopatológicos e clínicos das doenças alérgicas crônicas. Deve-se ressaltar que, além de ativar os mastócitos através da ligação com o Fc-ε-RI, a IgE também interage com outras células do sistema imune (células apresentadoras de antígeno e eosinófilos), ligando-se aos seus receptores Fc-ε-RI e amplificando a reação alérgica. Acredita-se que essas interações possam regular a concentração tecidual local da IgE⁶, funcionando como potencializadoras da resposta alérgica. O receptor de IgE de baixa afinidade (Fc-ε-RII) é encontrado apenas nos linfócitos B. A ligação a esse receptor pode ampliar a apresentação dos antígenos por essas células⁷.

Omalizumabe

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE humana com maior afinidade pela IgE livre que o receptor Fc-ε-RI⁸. Ele não se liga aos receptores de IgE nos mastócitos ou a IgE que já esteja ligada aos seus receptores, já que ela modifica sua formação uma vez ligada ao receptor⁹. Ao se combinar a IgE livre antes que ela se ligue aos receptores das células imunes¹⁰, o Omalizumabe neutraliza as respostas mediadas por ela impedindo a degranulação dos mastócitos. Seu mecanismo de ação inclui, também, a regulação negativa dos receptores Fc-ε-RI nos mastócitos, reduzindo a chance de ligação da IgE¹¹. O fato de o Omalizumabe não se ligar ao receptor Fc-ε-RII, reduz seu potencial de causar reação de hipersensibilidade citotóxica⁸.

Aparentemente, outras interações farmacológicas ainda não esclarecidas contribuem para o efeito do Omalizumabe. Estudos *in vitro* e em cobaias indicam que o complexo imune IgE/Omalizumabe compete com os mastócitos ligados a IgE pelo alérgeno, reduzindo a chance desses últimos degranularem⁸. Como o Omalizumabe é capaz de ligar-se aos linfócitos B que expressam a IgE, assim como aos eosinófilos e às células apresentadoras de antígenos que expressem o receptor Fc-ε-RI, ele inibe a ligação da IgE a essas células, afetando suas respostas imunes¹². Mais ainda, há evidências de que a expressão dos receptores Fc-ε-RI e Fc-ε-RII em outras células imunes varia de acordo com a concentração de IgE¹³. Assim, a redução na concentração da IgE com a terapia com o Omalizumabe pode regular negativamente a expressão daqueles receptores, reduzindo a resposta imune dessas células. Há indícios de que esse complexo também reduza a síntese de IgE inibindo ou lisando os linfócitos B que expressem a IgE¹⁴.

Os diversos ensaios clínicos avaliando o Omalizumabe na asma alérgica, em adultos, adolescentes e crianças, bem como na rinite alérgica, sazonal ou perene, revelaram que o fármaco reduz o score de sintomas e a frequência das exacerbações, melhora a função pulmonar, permite a redução da dose de corticosteróides e melhora os índices da qualidade de vida¹⁵⁻²⁷.

O Omalizumabe é administrado subcutaneamente e é absorvido lentamente durante vários dias. Sua biodisponibilidade média é de 62% (53-71%)²⁸. Seus mecanismos de metabolização e *clearance* ainda não estão esclarecidos mas, aparentemente, são dependentes da IgG²⁹. O complexo Omalizumabe/IgE é depurado mais rápido que o Omalizumabe livre, mas mais lentamente que a IgE livre³⁰. Sua meia vida é variável, indo de uma a quatro semanas²⁸. O início do efeito sobre a IgE pode ser observado dentro de 3 dias após uma injeção subcutânea de Omalizumabe. Uma injeção subcutânea de 300 mg de Omalizumabe reduz a concentração sérica da IgE em 96% da concentração basal³¹. A supressão da IgE é dependente da dose e da frequência de administração do Omalizumabe. Com a continuação do tratamento com o fármaco, as mudanças na concentração da IgE livre são mantidas, ficando entre 89 e 99% do valor basal¹⁶. Contrastando com as concentrações da IgE livre, a da IgE total (IgE livre + IgE/Omalizumabe) aumenta com o uso do fármaco já que o complexo Omalizumabe/IgE é depurado mais lentamente que a IgE livre. Com a descontinuação do fármaco, as concentrações de IgE livre e IgE total voltam ao valor basal em cerca de oito semanas²⁶.

Quadro 1 (A e B) – Dose (em mg) e intervalo de uso do Omalizumabe.

Nível basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)								
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	150	150	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	300	300	300	300	300		
>200-300	150	300	300	300					
>300-400	300	300							
>400-500	300								
>500-600	300								
>600-700									

Doses administradas a cada quatro semanas via subcutânea.

Nível basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)								
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100									
>100-200								225	300
>200-300					225	225	225	300	375
>300-400			225	225	225	300	300		
>400-500		225	225	300	300	375	375		
>500-600		225	300	300	375				
>600-700	225	225	300	375					

Doses administradas a cada duas semanas via subcutânea.

Segundos os estudos realizados, o Omalizumabe é seguro e bem tolerado, com a maior parte das reações relatadas sendo de leves a moderadas. As mais comuns foram: reação no local da injeção (45%), infecção viral (23%), infecção do trato respiratório superior (20%), sinusite (16%), cefaléia (15%) e faringite (11%). As reações no local da injeção incluíram: equimose, eritema, calor, prurido, dor, endurecimento e inflamação. A maior parte delas ocorreu em até 1 hora após a injeção e desapareceu dentro de 8 dias³².

No tratamento da asma alérgica, o Omalizumabe pode ser administrado subcutaneamente em intervalos de duas a quatro semanas. A dose e a frequência de administração dependem do nível sérico total de IgE antes do início do tratamento e do peso do doente (Quadro 1). A solução deve ser administrada em até 4 horas após reconstituída, se guardada em temperatura ambiente. Com base na maior parte dos estudos clínicos, ele é especialmente benéfico para os asmáticos que não responderam adequadamente às terapias convencionais, para aqueles com problemas para usar esquemas complexos e como um agente adicional visando à redução da dose do corticosteróide. Não há evidência de que ele acrescente benefício aos doentes controlados com esquemas convencionais. Cada injeção não pode ultrapassar a dose de 150 mg. Doses superiores a esse valor devem ser divididas em mais de um local de injeção. Não há estudos com doses totais mensais superiores a 750 mg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 1171-83.
1. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
3. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
4. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol* 2003;56:385-90.
5. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J, eds. *Immunology*. 5th ed. New York: WH Freeman and Company; 2003.
6. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001;344:30-7.
7. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999;104: 829-35.
8. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000;18:157-62.
9. Sechi S, Roller PP, Willette-Brown J, Kinet JP. A conformational rearrangement upon binding of IgE to its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1996;271:19256-63.
10. Saban R, Haak-Frendscho M, Zine M, et al. Human FcERI-IgG and humanized anti-IgE monoclonal antibody MaE11 block passive sensitization of human

- and rhesus monkey lung. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:836-43.
11. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
 12. Milgrom H. Is there a role for treatment of asthma with omalizumab? *Arch Dis Child* 2003;88:71-4.
 13. Shira BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (FcεRI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:699-706.
 14. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:308-12.
 15. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
 16. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 17. Holgate ST, Chuchalin A, Herbert J, et al. Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
 18. Busse WW. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care* 2001;164:S12-7.
 19. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:46-52.
 20. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182-8.
 21. Buhl R. Omalizumab (Xolair®) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respir Med* 2003;97:123-9.
 22. Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:1088-94.
 23. Finn A, Gross G, van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.
 24. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110
 25. Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J* 2004;23:414-8.
 26. Casale TB, Berstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.
 27. Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:2956-67.
 28. Marian M, Sun Y-N, Sinclair BS, et al. Clinical pharmacokinetics (PK) and IgE pharmacodynamics (PD) of omalizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to IgE. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:7.
 29. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1000-8.
 30. Bisberg D, Froehlich J, Schoenhoff M, Mendelson J. Multiple administrations of the anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody E25 (rhuMAb-E25) reduces free IgE levels in a dose dependent manner in adolescents and children with moderate to severe allergic asthma. *J Clin Pharmacol* 1996;36:859.
 31. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
 32. Genentech, Inc. Xolair® (omalizumab for subcutaneous use) package insert. South San Francisco, Calif; June 2003. ■
-

Teria a confirmação diagnóstica algum efeito protetor no abandono do tratamento da tuberculose?

Is there any protector effector against tuberculosis treatment abandon with the right diagnostic confirmation?

Eliane Dale Sucupira¹, Marneili Martins², Lísia Maria R de Freitas¹,
Denise Duprat Neves³, Eduardo Pamplona Bethlem^{1,3}

Pulmão RJ 2005; 14(1): 11-5

RESUMO

Introdução: o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar seguramente é gerado pela associação de diversos fatores. Um importante passo na direção da solução do problema é a identificação daqueles que possam vir a ter alguma relevância. O objetivo deste estudo é verificar se existe associação entre as taxas de abandono do tratamento e a confirmação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose pulmonar. **Metodologia:** analisando-se os dados do SINAN da SES/RJ, foram selecionados os municípios que notificaram mais de 200 casos no período de 1999 a 2002 e que tinham relato de mais do que 85% de encerramento de casos/ano. Considerou-se como diagnóstico confirmado os casos que apresentaram BAAR e/ou cultura positiva quando da notificação. A análise estatística foi feita pelo teste do qui-quadrado e pela razão de chance (OR). **Resultados:** analisamos uma amostra de 8.866 pacientes, com percentual de 95,8% de encerramento de casos descritos, totalizando 8.495 pacientes. Destes, 1.800 (21,2%) abandonaram o tratamento. Dos 4.509 pacientes com confirmação diagnóstica, 833 (18,5%) abandonaram o tratamento, enquanto que dos 3.986 pacientes sem confirmação diagnóstica, 967 (24,3%) o fizeram. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), havendo associação entre estas variáveis, $OR = 0,831$ (IC95% de 0,744 a 0,928). **Conclusões:** os resultados obtidos neste estudo apontam para um certo efeito protetor contra o abandono quando se tem a confirmação diagnóstica do caso. Entretanto, outros estudos mais complexos são necessários para a confirmação deste achado.

Descritores: tuberculose pulmonar, terapêutica, recusa do paciente ao tratamento.

ABSTRACT

Introduction: many factors are involved in the patient's decision to quit treatment for tuberculosis (TB). It is important to identify those that might have some importance in order to correct the problem. The objective of this work is to verify if there is any difference in the pulmonary tuberculosis treatment abandon between patients with and without diagnostic confirmation. **Methodology:** the SES-RJ SINAN's dates were analyzed. The districts that had more than 200 notified cases and more than 85% of right ending cases in the 1999 to 2002 period were selected. Diagnosis confirmation was considered when there was a positive AFB and/or a positive culture for TB. Statistic analyze was made with the chi-square test and the odds ratio (OR). **Results:** among 8866 analyzed patients 8495 (95.8%) had a satisfactory final notification. There was a 21.2% (1800 cases) abandon rate. From 4509 patients with diagnostic confirmation 18.3% (833 cases) abandoned treatment while 3986 patients without diagnostic confirmation had a 24.3% (967 cases) abandon rate. This difference was statistically significant ($p < 0.0001$) with an OR of 0.831 (CI95% from 0.744 to 0.928). **Conclusion:** this study results point out to a possible protector effect of diagnosis confirmation in the abandon of TB treatment, although more complex studies are necessary to confirm this apparent association.

Keywords: pulmonary tuberculosis, therapeutics, treatment refusal.

1. Médico do Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

2. Enfermeira do Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

3. Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado pelo Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro com o apoio da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Endereço para correspondência: Programa de Controle da Tuberculose. Rua México, 128 sala 411 - 4º andar Castelo 20031-142 Rio de Janeiro - RJ. *Artigo recebido para publicação no dia 18/02/2005 e aceito no dia 22/03/2005, após revisão.*

Introdução

O abandono do tratamento da tuberculose (TB) pulmonar é um grave problema a ser enfrentado, pois, além de favorecer o desenvolvimento de cepas resistentes, em muito contribui para o insucesso terapêutico e a perpetuação da fonte de contaminação, gerando novos casos. Muitas são as constatações da importância do abandono do tratamento da tuberculose que podem apresentar taxas variadas¹⁻¹⁰.

Diversos destes estudos avaliaram o problema que seguramente é gerado por associação de inúmeros fatores. Muitos são subjetivos, dificultando a sua identificação e conseqüente análise. Entretanto, a análise dos fatores já conhecidos e mais facilmente identificados, que possam vir a ter alguma relevância é importante passo na direção da solução do problema.

O objetivo deste estudo foi o de verificar a existência de alguma associação entre a taxa de abandono do tratamento dentre os pacientes com e sem confirmação diagnóstica bacteriológica da tuberculose pulmonar.

Metodologia

A metodologia utilizada foi um estudo ecológico histórico ou não concorrente, analisando os dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), no período de 1999 a 2002. Consideraram-se os municípios que notificaram mais de 200 casos e que tinham relato de pelo menos 85% de encerramento de casos/ano como critério de elegibilidade para o estudo.

Como diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar, considerou-se aqueles que apresentaram BAAR e/ou cultura positiva em secreção pulmonar no momento da notificação. Os casos de TB não confirmados foram aqueles que apresentavam exames micobacteriológicos negativos ou não realizados, porém inscritos como portadores de tuberculose pulmonar.

O conceito de abandono do tratamento foi aquele definido pelo Manual de Normas de Controle da TB¹¹ e assim informado no SINAN, que considera como caso de abandono o doente que, após iniciado o tratamento para tuberculose, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data aprazada para seu retorno. Todos os outros que terminaram o tratamento com confirmação de cura bacteriológica ou por tempo de tratamento foram incluídos no grupo não abandono.

Aplicou-se análise estatística descritiva e de inferência. Para a comparação entre grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado (X^2) e para cálculo da força de associação entre a confirmação diagnóstica e o abandono foi utilizado a razão de chance (OR de *odds ratio*). Fixou-se o risco α em 5% e os resultados foram apresentados com o intervalo de confiança a 95% (IC95%).

Resultados

O resultado do levantamento demonstrou uma amostra de 8.866 pacientes. Como o percentual de encerramento de casos descritos foi de 95,8% (variando de 93,7% a 100% entre os municípios avaliados), analisamos um total de 8.495 casos. Na amostra selecionada como um todo, o diagnóstico foi confirmado em 53,1% (variando de 20,7% em Nilópolis a 66,3% em Barra Mansa) e o abandono ocorreu em 21,2% (variando de 1,9% em Barra Mansa a 38,4% em Nilópolis).

A Tabela 1 descreve os casos estudados por município. Dos 4.509 pacientes com confirmação diagnóstica, 833 (18,5%) abandonaram o tratamento, enquanto que dos 3.986 pacientes sem confirmação diagnóstica, 967 (24,3%) o fizeram. Esta diferença foi estatisticamente significativa (X^2 e comparação de proporções, com $p < 0,0001$), havendo associação significativa entre estas variáveis, OR = 0,831 (IC95% de 0,744 a 0,928).

A avaliação da medida de associação (OR) mostra-se variável nas diferentes cidades (Tabela 1 e Figura 1). A confirmação do diagnóstico como fator de proteção ao abandono do tratamento da TB pulmonar foi mais significativa nos municípios de Duque de Caxias e Itaboraí.

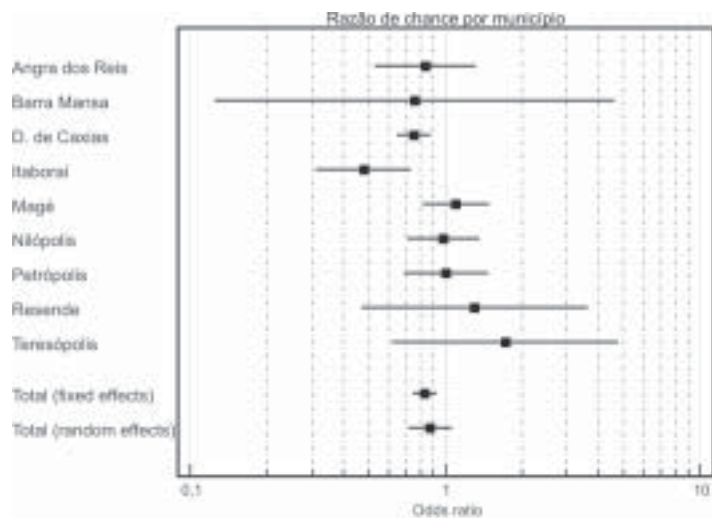


Figura 1 – Valor da razão de chance e intervalo de confiança 95% entre confirmação diagnóstica e abandono ao tratamento nos diferentes municípios.

Tabela 1 – Número de casos com relato do encerramento, com e sem confirmação diagnóstica e seus respectivos abandonos (absoluto e percentual), medida de associação entre as variáveis e intervalo de confiança desta, por município.

Municípios	Casos		Confirmados		Não confirmados		OR	IC95%
	Encerrados	Aband (%)	Não aband (%)	Aband (%)	N aband (%)			
Angra dos Reis	456	40 (19,61)	164 (80,39)	57 (22,62)	195 (77,38)	0,834	0,530 - 1,314	
Barra Mansa	258	3(1,75)	168(98,25)	2(2,30)	85 (97,70)	0,759	0,124 - 4,629	
Duque de Caxias	4069	463 (18,94)	1982 (81,06)	384 (23,65)	1240 (76,35)	0,754	0,647 - 0,879	
Itaboraí	503	51 (16,89)	251 (83,11)	60 (29,85)	141 (70,15)	0,477	0,312 - 0,731	
Magé	888	114 (25,91)	326 (74,09)	108 (24,11)	340 (75,89)	1,101	0,812 - 1,492	
Nilópolis	929	74 (38,54)	118 (61,46)	287 (38,94)	450 (61,06)	0,983	0,710 - 1,363	
Petrópolis	850	66 (14,50)	389 (85,50)	57 (14,43)	338 (85,57)	1,006	0,686 - 1,476	
Resende	248	11 (7,53)	135 (92,47)	6(5,88)	96 (94,12)	1,304	0,466 - 3,647	
Teresópolis	294	11 (7,14)	143 (92,86)	6(4,29)	134 (95,71)	1,718	0,618 - 4,775	
Totais	8495	833 (18,47)	3676 (81,53)	967 (24,26)	3019 (75,74)	0,831	0,744 - 0,928	

Aband = abandono do tratamento, N = não, OR = Razão de chance e IC = Intervalo de confiança

Discussão

O abandono do tratamento da TB é seguramente multifatorial e, na maioria das vezes, subjetivo. Estes fatos dificultam sua identificação e mensuração, especialmente porque as pesquisas qualitativas em grande escala são difíceis de serem realizadas. Contudo, a identificação destes fatores e suas adequadas análises para avaliar o grau de participação no desenvolvimento do problema é tarefa hercúlea, porém de extrema necessidade.

Nosso objetivo em avaliar uma associação entre a confirmação do diagnóstico e a adesão do tratamento procura verificar, ainda que indiretamente, se existe, de modo geral, uma maior confiança do médico e/ou do paciente no diagnóstico e, sendo assim, a necessidade e determinação da manutenção do tratamento correto.

Apenas avaliando os dados descritivos, podemos verificar que Barra Mansa foi o município com maior confirmação diagnóstica (66%) e menor taxa de abandono (apenas 2%), enquanto que em Nilópolis foi aquele em que ocorreu o menor percentual de confirmação diagnóstica (21%) e maior taxa de abandono (38%).

A Figura 1 mostra a razão de chance por município (representada pelo quadrado) e o respectivo IC95% (a linha), considerando-se a intervenção como a confirmação do diagnóstico e o desfecho como o abandono do tratamento. Os valores menores do que a unidade mostram que a confirmação diagnóstica protege do abandono do tratamento, como observado em Duque de Caxias e Itaboraí. Em outros municípios, como Angra dos Reis e Barra Mansa o efeito protetor está presente, porém não é significativo, pois o intervalo

de confiança passa pela unidade indicando que possivelmente maior número de casos deva ser estudado. Em Resende e Teresópolis, apesar de não significativo, este efeito não foi observado. Nos demais, a OR não foi significativa, com valor muito próximo da unidade.

Nota-se que para o total de casos a OR é significativa, indicando que a certeza do diagnóstico através da confirmação micobacteriológica soa como um fator protetor na aderência ao tratamento pelo paciente. No entanto, a sua variação nos diferentes municípios vem confirmar que seguramente não é fator único e que outros fatores influenciam no abandono. A relação médico-paciente é sempre um fator importante e a certeza diagnóstica pode favorecer a uma maior aderência, aumentando a credibilidade de médicos e pacientes quanto ao problema a ser enfrentado.

A aderência ao tratamento é multifatorial e de difícil previsão¹², seguramente baseando-se num somatório de fatores comportamentais, educacionais e estruturais. Destarte, dificilmente um fator isolado seria, por si só, responsável pelo desfecho abandono.

Algumas vezes, uma relação de confiança entre médico e doente pode prever com maior acurácia aqueles propensos ao abandono. Macintyre e colaboradores¹³ concluíram que a informação do paciente, quando questionado sobre sua aderência ao tratamento, foi mais precisa do que a suspeita daqueles que o tratam. Um trabalho realizado no Estado do Rio de Janeiro demonstrou que atitudes razoavelmente simples de uma adequada relação médico-paciente, como a medida da pressão sanguínea, podem influir no abandono¹⁴.

De forma semelhante, Wares e colaboradores¹⁵, estudando, por questionário, pacientes que abandonaram o tratamento e confrontando-os com o grupo que não abandonou, verificaram que, além das dificuldades de acesso, foram identificadas situações que passam por uma boa relação médico-paciente e/ou estruturação de serviço e, também, que havia maior conhecimento a respeito do diagnóstico no grupo com aderência.

Alguns outros estudos apontam que aspectos individuais são mais importantes do que as características do sistema de saúde^{16,17}, sendo que o controle adequado de alguns destes fatores poderia ter um impacto maior na aderência ao tratamento do que a implementação do tratamento supervisionado¹⁸.

É, portanto, importante o reconhecimento da presença destes diversos fatores o que poderiam indicar a necessidade de uma maior supervisão ao tratamento e/ou a adoção de outras medidas que estimulassem estes indivíduos a completar seus tratamentos.

A análise realizada é preliminar, utilizando uma medida objetiva que deve ter implicações subjetivas no desfecho. Temos ainda como limitação o fato do desenho do estudo ecológico, como o realizado, avaliar a informação obtida de maneira agregada, não se conhecendo a distribuição conjunta do fator de risco e do desfecho no nível individual. No entanto, apesar da precisão limitada (por não correlacionar direta e individualmente as variáveis estudadas), este tipo de estudo possui um baixo custo e foi avaliado em um grande número de indivíduos de diferentes áreas do estado do Rio de Janeiro. Assim sendo, estamos apenas constatando uma tendência que deve ser estudada com maior rigor.

Concluimos, diante do exposto, que os resultados obtidos neste estudo apontam para a possibilidade da confirmação bacteriológica do caso de TB pulmonar exercer um certo efeito protetor contra o abandono, possivelmente devido a uma maior relação de confiança médico-paciente. Entretanto, outros estudos mais complexos são necessários para a confirmação deste achado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azevedo JF. Comportamento da tuberculose em Minas Gerais no período de 1982-1991: avaliação epidemiológica e considerações sobre a política de controle. *Rev méd Minas Gerais* 1993;3:10-6.
2. Bethlem N. A vingança da tuberculose: uma nova visão. *Bol pneumol sanit* 1995;3:19-26.
3. Costa JD, Gonçalves H, Menezes AMB, Devens E, Piva M, Gomes M, Vaz M. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. *Cad saúde pública* 1998;14:409-15.
4. Gonçalves H. Corpo doente: estudo acerca da percepção corporal da tuberculose. In: Doença, sofrimento, perturbação: perspectivas etnográficas (L. F. Duarte & O. F. Leal, org.). Rio de Janeiro: Fiocruz.; 1998. p105-20.
5. Gonçalves H, Costa JSD, Menezes AMB, Knauth D, Leal OF. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: Na perspectiva do paciente. *Cad saúde pública* 1999;15:777-87.
6. Hijjar MA. Epidemiologia da tuberculose no Brasil. *Informe Epidemiológico do SUS* 1992;1:53-87.
7. Merchán-Hamann E. Diagnóstico macrorregional das situações das endemias das regiões Norte e Nordeste. *Informe Epidemiológico do SUS* 1997;6:53-6.
8. Natal S. Tratamento da tuberculose: causa da não-aderência. *Bol pneumol sanit* 1997;5:50-71.
9. Olinda QB. Abandono ao tratamento da tuberculose no Ceará: 1984-1988. Monografia de Especialização em Epidemiologia, Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 1990.
10. Dalcolmo MMP. Regime de curta duração, intermitente e parcialmente supervisionado, como estratégia de redução do abandono no tratamento da tuberculose no Brasil. [Tese]. São Paulo: EPM-Unifesp; 2000.
11. Brasil - Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 2a ed. Secretaria Nacional de Programa Especiais de Saúde, Fundação Universitária José Bonifácio e Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1989.
12. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1492-8.
13. Macintyre CR, Goebel K, Brown GV. Patient knows best: blinded assessment of nonadherence with antituberculous therapy by physicians, nurses, and patients compared with urine drug levels. *Prev Med*. 2005;40:41-5.
14. Salles CL, Conde MB, Hofer C, Cunha AJ, Calçada AL, Menezes DF, Sa L, Kritski AL. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:318-22.
15. Wares DF, Singh S, Acharya AK, Dangi R Non-adherence to tuberculosis treatment in the eastern Tarai of Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:327-35.
16. Cator M, Brassard P, Ducic S, Culman K. [Factors related to non-compliance with active tuberculosis treatment

- in Montreal 1992-1995]. *Can J Public Health* 2002;93:92-7.
17. Deheinzeln D, Takagaki TY, Sartori AM, Leite OH, Amato Neto V, de Carvalho CR [Predictive factors of abandoning treatment in tuberculosis patients]. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1996;51:131-5.
18. Anibarro L, Lires JA, Iglesias F, Vilarino C, Baloria A, de Lis JM, Ojea R. [Social risk factors for noncompliance with tuberculosis treatment in Pontevedra] *Gac Sanit* 2004;18:38-44. ■
-

A tomografia computadorizada de alta resolução no estudo dos pacientes com sarcoma de Kaposi e SIDA

High-resolution computed tomography findings in patients with Kaposi's sarcoma and AIDS

Edson Marchiori¹, Arthur Soares Souza Jr.²,
Domenico Capone³, Dante L. Escuissato⁴, Emerson L.
Gasparetto⁵, Fernando Palma da Silva Filho⁶, Gláucia Zanetti⁷

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(1): 16-20

Introdução: o sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais comum nos pacientes com SIDA, sendo o aparelho respiratório um dos locais mais afetados pela doença. **Metodologia:** foram revisadas retrospectivamente as tomografias computadorizadas de alta resolução de 8 pacientes com sarcoma de Kaposi e SIDA. **Resultados:** o principal aspecto observado foi a disseminação linfática, determinando espessamento das bainhas peribroncovasculares e dos septos interlobulares, além de grandes nódulos irregulares e pequenos nódulos centrolobulares. Derrame pleural foi detectado em 5 casos. **Conclusão:** o achado mais comum em pacientes com sarcoma de Kaposi e SIDA é o espessamento do interstício linfático, associado a grandes nódulos irregulares e a derrame pleural bilateral.

Descritores: sarcoma de Kaposi, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, tomografia computadorizada por raios X.

ABSTRACT

Introduction: the Kaposi's sarcoma is the most common neoplastic disease in AIDS patients, and the respiratory system is one of the most frequently evolved. **Methodology:** it was retrospectively reviewed the high-resolution computed tomography of eight patients with Kaposi's sarcoma and AIDS. **Results:** the main aspect was lymphatic dissemination, causing peribronchovascular sheath and interlobular septa thickening, as well as large ill-defined and small centrilobular nodules. Pleural effusion was seen in 5 patients. **Conclusion:** the most common HRCT findings in patients with Kaposi's sarcoma and AIDS were peribronchovascular interstitial thickening, as well as large ill-defined nodules and bilateral pleural effusion.

Keywords: Kaposi's sarcoma, Acquired Immunodeficiency Syndrome, tomography x-ray computed.

1. Professor Titular de Radiologia da UFF. Coordenador Adjunto do Curso de Pós Graduação em Radiologia da UFRJ, Rio de Janeiro.
2. Professor Adjunto de Radiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo.
3. Professor Adjunto de Pneumologia do HUPE-UERJ. Médico do Serviço de Radiodiagnóstico do HUCFF - UFRJ, Rio de Janeiro.
4. Professor Assistente de Radiologia da UFPR, Paraná.
5. Médico Residente do Serviço de Radiologia Médica da UFPR, Paraná.
6. Médico Residente do Serviço de Radiodiagnóstico do HUCFF - UFRJ, Rio de Janeiro.
7. Professora de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Petrópolis,

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e no Serviço de Radiologia Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Endereço para correspondência: Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438 Valparaíso 25685-120 Petrópolis - RJ. Tel.: (21) 27111583 / (24) 22492777. E-mail: edmarchiori@bol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 02/11/2004 e aceito no dia 15/01/2005, após revisão.

Introdução

O sistema respiratório é um dos órgãos mais afetados pelas infecções e tumores que acometem o paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). São também as manifestações respiratórias, em especial as de natureza infecciosa, as mais frequentes em termos de morbidade e mortalidade^{1,2}.

O sarcoma de Kaposi (SK) é a neoplasia mais comum em pacientes com SIDA²⁻⁴. Embora a pele seja o sítio com maior frequência acometido pela doença, uma série de outros órgãos e sistemas podem ser afetados, dentre eles, o aparelho respiratório.

Muitas vezes o diagnóstico do comprometimento pulmonar pelo sarcoma de Kaposi se torna bastante difícil, quer pela inespecificidade do quadro clínico, quer pela frequência com que se encontra na SIDA a associação de diferentes doenças acometendo simultaneamente o mesmo órgão.

O estudo por tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem se mostrado mais sensível e específico do que as radiografias de tórax na avaliação das doenças difusas do parênquima pulmonar, e especificamente em relação ao sarcoma de Kaposi, fornece dados importantes para que o diagnóstico possa ser suscitado.

O objetivo deste trabalho foi discutir os principais achados na TCAR de 8 pacientes com comprometimento pulmonar pelo sarcoma de Kaposi.

Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo das TCAR de oito pacientes com SIDA e sarcoma de Kaposi, todos confirmados por estudo anatomopatológico, obtidos dos arquivos didáticos de 3 hospitais universitários do Rio de Janeiro (UFRJ, UFF e UERJ) e um do Paraná (UFPR). Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idades variando entre 33 e 52 anos (média de 36 anos).

Na TCAR, as imagens foram obtidas com cortes finos (1 ou 2 mm de espessura), em inspiração, utilizando-se filtro de alta resolução espacial para reconstrução das imagens (filtro de osso), com incremento

de 10 mm, utilizando 120 kV e 200 mA, com 1,5 segundos de tempo de corte em 360 graus. As imagens foram obtidas e reconstruídas em matriz de 512 x 512, fotografadas em todos os pacientes com abertura de janela e nível para avaliação do parênquima pulmonar, em 5 deles com janela e nível para estudo do mediastino.

Os exames foram revisados por 2 radiologistas, de forma independente, que tinham conhecimento prévio do diagnóstico e os casos discordantes foram resolvidos por consenso.

Resultados

O achado mais frequente foi o espessamento do interstício axial, comprometendo as bainhas broncovasculares, observado em todos os pacientes (figuras 1, 2 e 3). Em um deles o espessamento estava associado a estreitamento irregular da luz dos brônquios, por lesões elevadas na mucosa, confirmadas endoscopicamente. Espessamento de septos interlobulares foi visto em seis pacientes, preservando a arquitetura lobular e simulando linfangite carcinomatosa. Em um deles, a lesão ocupava apenas segmentos basais do lobo inferior direito. Em cinco casos foram identificados grandes nódulos (maiores que 10mm) de contornos irregulares, sendo que em um deles eles eram confluentes, simulando doença do espaço aéreo. Em 4 casos observou-se aspecto de espessamento irregular de cissuras, com áreas nodulares. Nestes mesmos casos identificaram-se também pequenos nódulos centrolobulares esparsos. Áreas de opacidade em vidro fosco foram observadas em 2 pacientes, sendo em um deles bilaterais, extensas, ocupando principalmente as porções posteriores dos lobos inferiores e no outro apresentando-se de forma localizada, pouco expressiva (tabela 1).

Derrame pleural bilateral foi encontrado em 5 dos 8 casos. A avaliação de linfonodomegalias ficou prejudicada pela falta de filmes fotografados com janela para mediastino em 3 pacientes.

Discussão

Embora possa haver lesão em qualquer compartimento do organismo, 96% dos pacientes com sarcoma

Tabela 1 - Principais achados na TCAR em pacientes com Sarcoma de Kaposi

Achado Tomográfico	Número (%)
Espessamento do interstício axial, comprometendo bainhas peribroncovasculares	8 (100%)
Espessamento de septos interlobulares	6 (75%)
Grandes nódulos	5 (62,5%)
Espessamento irregular (nodular) das cissuras	4 (50%)
Opacidades em vidro fosco	2 (25%)
Derrame pleural bilateral	5 (62,5%)

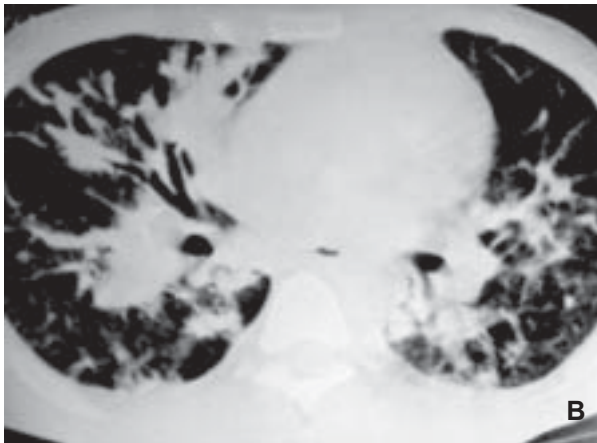
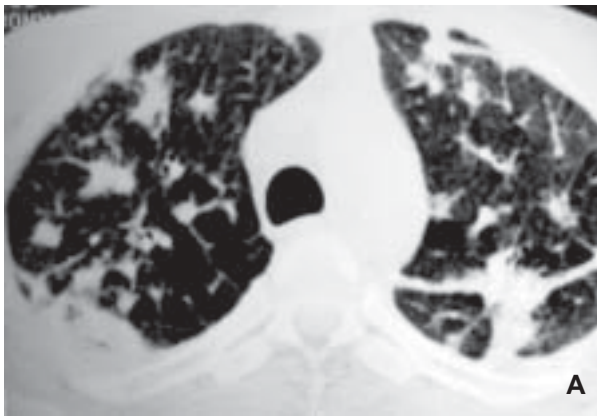


Fig 1 (A e B) - Espessamento do interstício axial, com formação de nódulos de contornos mal definidos, irregulares e espiculados. Observa-se também espessamento de septos interlobulares. Cissura oblíqua à esquerda irregularmente espessada. Presença de derrame pleural bilateral.

de Kaposi evidenciam lesão de pele, e cerca de 40 a 50% apresentam comprometimento broncopulmonar pela doença em alguma fase de sua evolução⁵.

O sarcoma de Kaposi pode envolver a árvore tráqueo-brônquica, o parênquima pulmonar e a pleura⁶. Alguns autores^{7,8} sugerem que o envolvimento pleural só ocorre na presença de anormalidades parenquimatosas. Também a presença de lesões na árvore brônquica abaixo do nível da carina é, de regra, acompanhada de lesões parenquimatosas. Desta forma, é consenso que o encontro de lesões características de sarcoma de Kaposi na árvore tráqueo-brônquica é suficiente para fazer o diagnóstico presuntivo de comprometimento pulmonar^{7,8}.

As radiografias do tórax podem ser normais ou, nas fases iniciais, apresentar infiltração intersticial reticular fina, que progressivamente se torna mais acentuada. Estas manifestações são indistinguíveis das infecções oportunistas. Ao contrário das radiografias convencionais, que em geral têm achados inespecíficos, a TCAR mostra o aspecto característico da doença

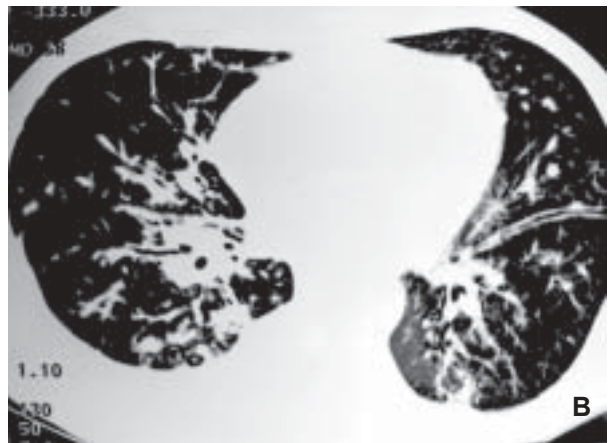
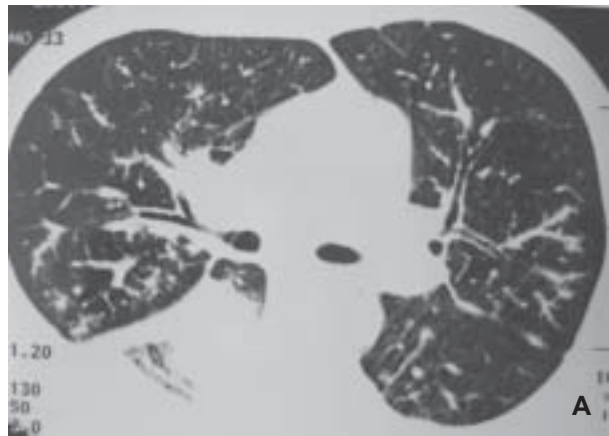


Fig 2 (A e B) - Espessamento bilateral das bainhas conjuntivas peribroncovasculares, e de septos interlobulares. Nódulos de limites mal definidos no parênquima pulmonar. Derrame pleural à direita.

peribrônquica e perivascular num significativo percentual dos casos. Isso corresponde precisamente à típica distribuição anatômica e histológica da doença encontrada nas necrópsias, que se dissemina preferencialmente ao longo das rotas linfáticas, isto é, em torno das bainhas broncovasculares, especialmente no interstício axial, nos septos interlobulares e na pleura⁹⁻¹¹.

No presente estudo (tabela 1), os principais achados à TCAR de pacientes com SK e SIDA foram espessamento do interstício axial (8 de 8), espessamento de septos interlobulares (6 de 8), derrame pleural (5 de 8), grandes nódulos de contornos irregulares (5 de 8), pequenos nódulos centrolobulares (4 de 8), espessamento irregular de cissuras (4 de 8) e áreas de atenuação em vidro fosco (2 de 8).

Segundo diversos autores, o estudo por tomografia computadorizada dos pacientes com SK e SIDA demonstra espessamento das bainhas peribroncovasculares, freqüentemente originando-se nas regiões peri-hilares e daí progredindo para a periferia^{11,12}. Com

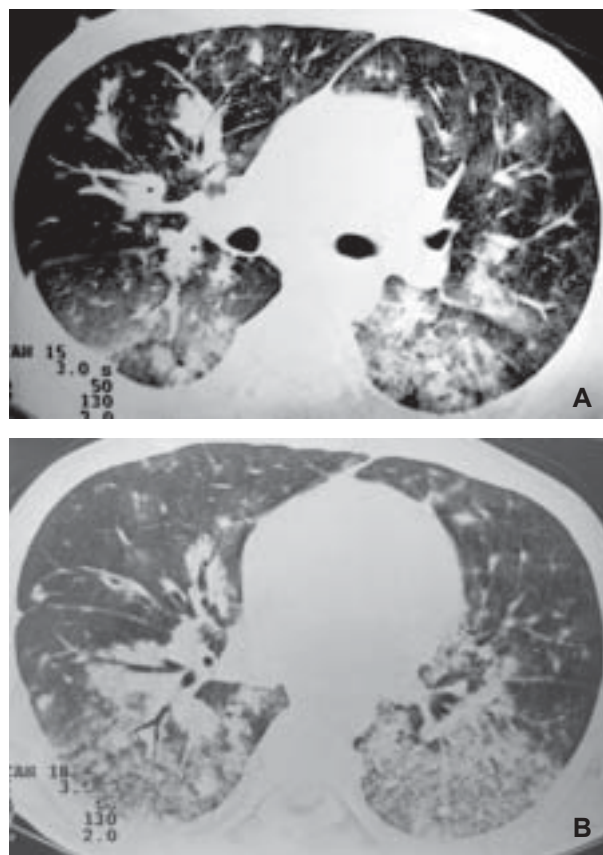


Fig 3 (A e B) - Espessamento do interstício axial, ao longo das bainhas peribroncovasculares, mais evidente à direita. Presença de alguns nódulos de limites mal definidos, esparsos pelos pulmões. Opacidades em vidro fosco nas regiões posteriores, que correspondem a hemorragia pulmonar. Derrame pleural bilateral, maior à direita.

a evolução, o espessamento se torna progressivamente nodular. O acometimento é maior nos terços médios e inferiores, poupando relativamente as porções superiores dos pulmões^{6,12}. A confluência progressiva dos nódulos leva a densas consolidações do espaço aéreo, possivelmente com um componente de obstrução da via aérea². O infiltrado intersticial pode resultar também de espessamento de septos interlobulares, que em geral corresponde ou a infiltração tumoral ou a edema secundário à obstrução linfática central^{6,13}.

O infiltrado celular vai se expandindo pelo interstício, ao longo das bainhas peribroncovasculares, das veias pulmonares e da superfície pleural. Destas regiões, as células se estendem como “tentáculos” para os septos alveolares adjacentes, e colapsam espaços alveolares, formando nódulos sólidos que podem medir até 4 a 5 cm^{7,13}.

Os nódulos são irregulares, com contornos mal definidos, por vezes espiculados e correspondem a áreas de proliferação do tumor no interstício invadindo os espaços alveolares adjacentes. O encontro de

nódulos com estas características, maiores do que aqueles vistos nas doenças granulomatosas, é importante para o diagnóstico, embora outros processos, como tuberculose, infecções fúngicas e até mesmo linfomas possam cursar com o mesmo padrão. No sarcoma de Kaposi, os nódulos têm margens mal definidas, tanto nas radiografias como na necrópsia^{10,11}.

Outros achados associados são o derrame pleural encontrado em percentuais que variaram de 28 a 76%^{2,11-15} e as linfonodomegalias mediastinais e/ou hilares, encontradas em 15 a 50% dos casos^{11,13,14}.

Em relação à frequência dos achados, Khalil e cols.¹⁴, estudando 53 casos de sarcoma de Kaposi pulmonar, encontraram múltiplos nódulos em 42 deles (79,2%), espessamento peribroncovascular em 35 (66%), massas no parênquima em 28 (52,8%) e espessamento de septos interlobulares em 15 (28,3%). Descreveram também opacidades em vidro fosco em três casos, dois deles associados à hemorragia pulmonar. Dois de nossos casos mostravam também opacidades em vidro fosco, sendo que em um deles, que apresentava clinicamente hemoptise, elas ocupavam as regiões posteriores dos lobos inferiores, sendo interpretadas como áreas de hemorragia pulmonar.

O aspecto broncoscópico é típico, com o encontro de máculas ou pápulas eritematosas ou violáceas caracteristicamente localizadas nas áreas de bifurcação da via aérea⁶. Embora estes achados sejam em geral considerados patognomônicos, lesões com aspecto semelhante, foram descritas em pacientes com angiomatose bacilar, que pode produzir também lesões polipóides indistinguíveis do sarcoma de Kaposi¹². O diagnóstico é difícil de confirmar até mesmo por biópsia brônquica, já que não há padrões citológicos específicos ou inequívocos³.

A TCAR não tem boa sensibilidade para o diagnóstico do sarcoma de Kaposi endobrônquico, mas tumores volumosos o suficiente para causar estridor nas vias aéreas superiores ou atelectasia em pequenos brônquios lobares ou segmentares são em geral visíveis como defeitos de enchimento na luz da via aérea^{2,12}.

Histologicamente, o tumor consiste de espaços vasculares entremeados por agregados de células fusiformes, contendo núcleos atípicos e ocasionais mitoses. As fendas vasculares contêm hemácias e depósitos de hemossiderina^{3,13}. O tumor, tendendo a se disseminar ao longo das rotas linfáticas, infiltra as bainhas broncovasculares, septos interlobulares e superfície pleural^{2,5,9}.

A TCAR pode ser de grande importância no diagnóstico diferencial com as infecções oportunistas. Especialmente o padrão da pneumonia por *P. carinii*

(pneumocistose) pode ser diferenciado do SK. Enquanto naquele aparecem áreas de ocupação alveolar, com consolidações ou áreas de atenuação em vidro fosco, intercaladas com parênquima preservado, tanto medial como periféricamente, no SK as lesões são em geral peri-hilares, estendendo-se daí para a periferia através das bainhas peribrônquicas e perivasculares, por vezes com nódulos^{2,11,16-18}. Também o derrame pleural e as linfonomegalias mediastinais e/ou hilares podem ser incluídos como critério para este diagnóstico diferencial, uma vez que são comumente vistos no SK, e são muito raros na pneumocistose¹¹.

Em conclusão, embora o número de casos avaliados tenha sido relativamente pequeno, o aspecto tomográfico mais freqüente no sarcoma de Kaposi pulmonar foi o espessamento das bainhas peribroncovasculares, especialmente nas regiões axiais, os nódulos grandes irregulares ou pequenos de distribuição centrolobular, o espessamento de septos interlobulares e o derrame pleural. O encontro destes achados em paciente com SIDA é altamente sugestivo de doença neoplásica, tendo como principal diagnóstico diferencial os linfomas, já que as infecções, de um modo geral, não apresentam este padrão de disseminação linfática^{1,2,11,18}. Nos linfomas, além desta distribuição linfática, podem também ser observados aspectos de consolidações do espaço aéreo, focais ou difusas, nódulos ou massas¹⁹. O encontro de linfonomegalias e/ou derrame pleural pode ocorrer tanto no SK como nos linfomas^{18,19}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Primack SL, Müller NL. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin N Amer* 1994;32:731-44.
2. McGuinness G. Changing trends in the pulmonary manifestations of AIDS. *Radiol Clin N Amer* 1997;35:1029-82.
3. Naidich DP, Garay SM, Leitman BS, McCauley DI. Radiographic manifestations of pulmonary disease in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Sem Roentgenol* 1987;22:14-30.
4. Flore O. Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2004;364 (9436):740-1.
5. Marchiori E, Bazin AR, Boechat LFC et al. Aspectos epidemiológicos do sarcoma de Kaposi na síndrome de imunodeficiência adquirida. Estudo de 189 casos. *Arq Bras Med* 1995;69:315-9.
6. Huang L, Schnapp LM, Gruden JF, Hopewell PC, Stansell JD. Presentation of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma diagnosed by bronchoscopy. *Am J Respir Care Med* 1996;153:1385-90.
7. Gruden JF, Huang L, Webb WR, Gamsu G, Hopewell PC, Sides DM. AIDS-related Kaposi's sarcoma of the lung: radiographic findings and staging system with bronchoscopic correlation. *Radiology* 1995;195:545-52.
8. Meduri GU, Stover DE, Lee M, Myskovski PL, Cavarelli JF, Zaman MB. Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, radiographic and pathologic manifestations. *Am J Med* 1986;81:11-8.
9. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. *New Eng J Med* 1990;322:43-51.
10. Marchiori E, Valiante PM, Sales AR, Capone D, Moraes HP. Sarcoma de Kaposi. Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000;22:63-7.
11. Marchiori E, Baptista MIG, Cardenas GP, Praxedes MC, Boechat LF, Quaresma PSM. Manifestações torácicas do sarcoma de Kaposi na síndrome de imunodeficiência adquirida: aspectos radiológicos. *Radiol Bras* 1995;28:231-8.
12. McGuinness G, Gruden JF, Bhalla M, Harkin TJ, Jadigar JS, Naidich DP. AIDS-related airway disease. *AJR* 1997;168:67-77.
13. Davis SD, Heuschke CI, Chamides BK, Westcott JL. Intrathoracic Kaposi's sarcoma in AIDS patients: radiographic-pathologic correlation. *Radiology* 1987;163:495-500.
14. Khalil AM, Carrete MF, Cadranet JL, Mayaud CM, Bigot JM. Intrathoracic Kaposi's sarcoma. CT findings. *Chest* 1995;108:1622-6.
15. Traill ZC, Miller RF, Shaw PJ. CT appearances of intrathoracic Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *Br J Radiol* 1996;69:1104-7.
16. Marchiori E, Melo ASA, Ossa AJ. Manifestações radiológicas pulmonares da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev Imagem* 1999;21:45-57.
17. Marchiori E, Souza Jr. AS, Irion KL, Capone D. Aspectos da TCAR comumente associados à doença pulmonar neoplásica maligna difusa. *Pulmão RJ* 2002;11(4):173-8.
18. Marchiori E, Rodrigues R, Barreto MM, Nobre LF. Neoplasias pulmonares difusas em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida. Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Rev Port Pneumol* 2002;VIII(2):139-49.
19. Marchiori E, Souza Jr AS, Gutierrez ALTM. Linfomas pulmonares. Avaliação por tomografia computadorizada. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004;26(2):141-4. ■

Avaliação da função pulmonar na sarcoidose

Assessment of the pulmonary function in sarcoidosis

Agnaldo José Lopes¹, José Manoel Jansen¹

Pulmão RJ 2005; 14(1): 21-7

RESUMO

Introdução: testes de função pulmonar freqüentemente trazem importantes informações no manejo da sarcoidose. Os objetivos deste trabalho foram identificar o dano funcional mais comum e a freqüência das alterações de difusão e comparar estes achados com os da radiografia de tórax. **Metodologia:** foram estudados 32 pacientes portadores de sarcoidose pulmonar não tabagistas. Foram realizados espirometria, medida dos volumes pulmonares pelo método de diluição com hélio e medida da capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (D_{CO}). As radiografias de tórax foram classificadas em tipos 0, 1, 2, 3 ou 4. **Resultados:** de acordo com os achados da radiografia de tórax, nove pacientes eram do tipo 0, quatro do tipo 1, sete do tipo 2, dez do tipo 3 e dois do tipo 4. A obstrução ao fluxo aéreo foi observada em 16 (50%) pacientes e em todos os estágios da doença, enquanto a síndrome restritiva foi notada em apenas nove (28,1%). Uma redução da D_{CO} ocorreu em 11 (34,4%) pacientes, enquanto o seu aumento foi diagnosticado em 5 (15,6%) casos. **Conclusões:** o distúrbio ventilatório mais comum na sarcoidose pulmonar é o obstrutivo, possivelmente relacionado à presença de lesões endobrônquicas, fibrose peribrônquica e hiper-reatividade brônquica. A D_{CO} está reduzida em mais de um terço dos doentes, principalmente naqueles com síndrome restritiva.

Descritores: sarcoidose pulmonar, teste de função respiratória, obstrução das vias respiratórias.

ABSTRACT

Introduction: pulmonary function testing often is used in the management of the sarcoidosis. These study objectives were: to determine what is the most common functional disorder and the diffusion alterations frequency; to compare them with the thorax radiographic ones. **Methodology:** thirty-two non-smoking patients with pulmonary sarcoidosis were studied. Spirometry, pulmonary volumes measurement by dilution with helium and pulmonary diffusion capacity measurement by carbon monoxide (DL_{CO}) were performed. The thorax radiographs were classified as types 0, 1, 2, 3 or 4. **Results:** according to findings of chest radiography, nine patients had type 0, four patients had type 1, seven patients had type 2, ten patients had type 3, and two patients had type 4 sarcoidosis. Airflow limitation occurred in 16 (50%) patients in all disease stages. Restrictive syndrome occurred in 9 (28.1%) patients. A low DL_{CO} occurred in 11 (34.4%) patients, while a increase DL_{CO} occurred in 5 (15.6%) patients. **Conclusion:** the most common ventilation disorder in pulmonary sarcoidosis is the obstructive one, possibly associated with endobronchial lesions, peribronchial fibrosis and bronchial hyper-reactivity. The DL_{CO} is reduced in more than one third of the patients, principally in cases of restrictive syndrome.

Keywords: pulmonary sarcoidosis, respiratory function testing, airway obstruction.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da UERJ.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ. Tels.: (021) 2587-6537 / 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 17/03/2005 e aceito no dia 24/03/2005, após revisão.

Introdução

A sarcoidose é, por excelência, uma doença sistêmica. Entretanto, apesar de comprometer vários órgãos e sistemas, é muito proeminente em suas manifestações torácicas, acometendo os pulmões em mais de 90% dos casos¹.

Ao longo das últimas décadas, os testes de função pulmonar ganharam lugar de destaque na avaliação da sarcoidose pulmonar. A análise funcional é o método mais objetivo utilizado para avaliar a doença, tanto na época do diagnóstico quanto no acompanhamento².

Nas fases iniciais da sarcoidose, os volumes pulmonares habitualmente estão normais. Com a progressão da doença, o distúrbio ventilatório restritivo é classicamente encontrado, sendo basicamente determinado pela profusão e distribuição dos granulomas e seu potencial fibrogênico. Assim, observa-se redução da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade vital (CV) e do volume residual (VR)³.

Em relação aos fluxos pulmonares, pode-se observar diminuição da razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a CVF (capacidade vital forçada). Entretanto, não há consenso na literatura em relação à frequência do fenômeno obstrutivo, notado entre 6% e 75% dos casos de acordo com diferentes autores^{4,5}.

Mais recentemente, a medida da difusão pulmonar para o monóxido de carbono (D_{CO}) vem se destacando no seguimento dos pacientes portadores de sarcoidose pulmonar. Este teste apresenta-se freqüentemente diminuído e pode, inclusive, ser a única anormalidade funcional observada na doença.

O presente trabalho tem como objetivos definir o distúrbio funcional mais freqüente na sarcoidose em não tabagistas e calcular a frequência das alterações de difusão, correlacionando estes achados funcionais com a classificação radiológica da doença.

Metodologia

Foi realizado estudo transversal com um grupo de pacientes com sarcoidose no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais e no Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Foram avaliados 42 pacientes portadores de sarcoidose, seis dos quais encaminhados pelo Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO) e os restantes do próprio HUPE - UERJ. O doente só era elegível para a inclusão neste estudo caso todos os seguintes critérios fossem aplicáveis:

evidência clínica (dispnéia e/ou tosse e/ou dor torácica) e/ou radiológica (tipo 1, 2, 3 ou 4) de sarcoidose pulmonar; presença de granuloma não caseoso em material de biópsia pulmonar; pesquisa negativa para micobactérias e fungos em material de biópsia, escarro, ou líquidos corporais; ausência de exposição ambiental significativa a substâncias capazes de induzir doença pulmonar granulomatosa. Foram excluídos os pacientes tabagistas e ex-tabagistas, os portadores de asma brônquica e aqueles com história prévia de doença pulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 32 pacientes tornaram-se elegíveis para o estudo.

Todos os doentes foram informados previamente da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

As provas de função pulmonar foram realizadas em um sistema computadorizado, modelo *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc.), do Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE - UERJ. As medidas de função foram realizadas conforme padronização da ATS^{6,7}, analisando-se: 1) espirometria: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF , fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$ ou FEF) e relação FEF/CVF ; 2) método de diluição com hélio: volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT) e relação VR/CPT ; 3) método da respiração única para a difusão do CO: capacidade de difusão do CO (D_{CO}) e suas correções para hemoglobina sérica e volume alveolar (D/VA).

As equações de referência utilizadas para espirometria foram as de Knudson et al.⁸; para VR e CPT as de Goldman & Becklake⁹; e para D_{CO} as de Gaensler & Smith¹⁰. Neste estudo, as relações VEF_1/CVF e FEF/CVF foram tomadas como marcadores da síndrome obstrutiva. Foram utilizados gráficos de dispersão assinalando os limites da normalidade do índice de Tiffeneau e do FEF/CVF em diversos grupos etários¹¹. O distúrbio ventilatório restritivo foi caracterizado por CPT abaixo de 80% do teórico.

O estudo radiográfico foi feito nas incidências pósterio-anterior e perfil, em inspiração máxima e com o tórax na posição vertical. As radiografias do tórax foram classificadas de acordo com os seguintes tipos radiológicos^{1,2,12,13}: Tipo 0 - radiografia de tórax normal; Tipo 1 - linfonodomegalia hilar bilateral com ou sem linfonodomegalia paratraqueal; Tipo 2 - acometimento parenquimatoso pulmonar acompanhado de linfonodomegalia hilar bilateral; Tipo 3 - acometimento parenquimatoso pulmonar sem linfonodomegalia hilar;

Tipo 4 - acometimento parenquimatoso pulmonar com sinais radiológicos evidentes de fibrose.

Na análise estatística, o programa utilizado foi o SPSS, versão 8.0, enquanto a confecção dos gráficos foi realizada no software STATISTICA, versão 5.0. O teste de *Qui-quadrado* (χ^2) com correção de Yates foi aplicado para comparação das frequências de acometimento pulmonar entre os grupos tratado e não tratado e entre os grupos com tempo de diagnóstico < 2 anos e > 2 anos. Para comparação das médias dos testes de função pulmonar entre os tipos radiológicos, empregamos o teste de Kruskal-Wallis. O critério para a determinação de significância estatística foi o nível de confiabilidade superior a 95%.

Resultados

A média de idade foi de $46,6 \pm 12,8$ anos (variação de 25 a 77 anos), sendo 19 do sexo feminino e 13 do sexo masculino.

A Tabela 1 mostra a distribuição das variáveis clínicas, de acordo com os achados radiológicos. A duração do tempo de diagnóstico variou de um mês a

30 anos, com mediana de 24 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com tempo de diagnóstico < 2 anos e > 2 anos, em relação ao acometimento do parênquima pulmonar ($p > 0,05$). Dezoito pacientes relatavam tratamento prévio ou atual para sarcoidose pulmonar e/ou extrapulmonar. Considerando o acometimento dos pulmões observado pela radiografia de tórax, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratado e não tratado ($p < 0,01$).

A distribuição dos casos, de acordo com a classificação radiológica, demonstrou maior predominância do tipo 3 (31,3%). A radiografia de tórax era normal em 9 (28,1%) pacientes e mostrava-se alterada por comprometimento do parênquima pulmonar em 19 (59,5%) casos.

Houve grande variação nas médias das alterações funcionais, para todos os índices estudados. A Tabela 2 mostra a média dos parâmetros de função pulmonar, de acordo com os tipos radiológicos.

Os volumes pulmonares apresentaram-se normais na maioria dos pacientes. A CPT e a CVF estavam menores que 80% do teórico em menos de um terço dos casos. Entretanto, o VR mostrou-se maior que 120% do previsto em 37,5% dos doentes, sugerindo aprisionamento de ar. Em relação aos tipos radiológicos, observamos diferenças estatisticamente significantes entre as médias de CPT, VR e CVF, mas não entre as médias de VR/CPT. As menores médias de CPT e

Tabela 1 - Distribuição das variáveis clínicas de acordo com os tipos radiológicos.

Variáveis Clínicas	Tipos radiológicos					Total
	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	
<i>Tempo de diagnóstico (meses)</i>						
< 2 anos	3	3	4	6	1	17 (53,1%)
> 2 anos	6	1	3	4	1	15 (46,9%)
<i>Tratamento</i>						
Sim	3	-	3	10	2	18 (56,2%)
Não	6	4	4	-	-	14 (43,7%)
Total	9 (28,1%)	4 (12,5%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	2 (6,3%)	

Tabela 2 – Resultados dos testes de função pulmonar de acordo com a classificação radiológica.

Parâmetros de função pulmonar	Classificação radiológica						p
	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Total	
CPT (%T)	106,1 + 21,9	126,7 + 27,5	81,8 + 24,8	91,4 + 25,4	71,0 + 9,9	96,6 + 27,4	0,02
VR (%T)	111,1 + 33,8	191,5 + 94,2	96,6 + 41,9	104,7 + 32,3	105,5 + 40,3	115,6 + 52,2	0,03
VR/CPT (%)	31,6 + 9,8	44,0 + 14,3	41,1 + 13,1	39,4 + 13,1	51,0 + 24,0	38,9 + 13,3	0,27
CVF (%T)	103,1 + 14,0	106,0 + 12,4	80,8 + 26,1	87,0 + 30,1	44,0 + 18,4	89,9 + 26,7	0,03
VEF ₁ (%T)	94,4 + 11,0	95,5 + 10,1	78,7 + 23,8	81,5 + 27,3	41,5 + 20,5	83,8 + 23,5	0,03
VEF ₁ /CVF(%)	74,8 + 6,3	75,2 + 6,8	81,3 + 9,3	78,8 + 10,5	78,0 + 4,2	77,7 + 8,4	0,61
FEF _{25-75%} (%T)	65,8 + 14,2	67,5 + 24,3	81,3 + 23,9	80,5 + 38,7	41,5 + 19,1	72,5 + 28,0	0,34
FEF/CVF (%)	63,2 + 21,6	67,5 + 30,8	106,7 + 75,9	113,0 + 131,3	92,5 + 3,5	90,7 + 82,7	0,71
D _{CO} (%T)	95,9 + 24,7	99,7 + 26,0	87,1 + 37,0	94,4 + 34,0	49,5 + 12,0	91,1 + 31,0	0,38
D/VA (%)	104,3 + 27,5	100,7 + 10,8	95,4 + 24,7	98,2 + 28,2	48,0 + 11,3	96,5 + 27,1	0,38

Os valores estão expressos como média \pm desvio-padrão.

%T = Porcentagem do teórico.

p = Nível de significância entre as médias.

Tabela 3 – Distribuição dos distúrbios ventilatórios de acordo com a classificação radiológica.

Distúrbio ventilatório	Classificação radiológica					Total
	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	
Normal	5	1	1	2	-	9 (28,1%)
Obstrutivo “puro”	4	3	2	5	-	14 (43,8%)
Restritivo “puro”	-	-	3	3	1	7 (21,9%)
Misto (obstrução + restrição)	-	-	1	-	1	2 (6,2%)
Total	9 (28,1%)	4 (12,5%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	2 (6,3%)	32 (100%)

Tabela 4 – Distribuição das alterações de difusão de acordo com a classificação radiológica.

Alterações de difusão	Classificação radiológica					Total
	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	
Normal	7	3	-	6	-	16 (50%)
↓D _{CO}	1	-	5	3	2	11 (34,4%)
↑D _{CO}	1	1	2	1	-	5 (15,6)
Total	9 (28,1%)	4 (12,5%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	2 (6,3%)	32 (100%)

D_{CO} = difusão pulmonar para o monóxido de carbono.

CVF foram notadas no tipo 4 radiológico, que também apresentou a maior razão VR/CPT.

Os fluxos normalizados por volume apresentaram-se abaixo dos limites da normalidade em metade dos pacientes. Considerando a classificação radiológica, não observamos significância estatística entre as médias de VEF₁/CVF e FEF/CVF. Entretanto, é interessante notar uma tendência ao aumento destes fluxos na presença de alterações parenquimatosas (tipos 2, 3 e 4 radiológicos).

A D_{CO} estava abaixo de 80% do teórico em 34,4% dos doentes, associando-se ao padrão restritivo em 73% dos casos. Valores acima de 120% do previsto para este parâmetro foram notados em 15,6% dos casos. Considerando a faixa entre 80% e 120% do teórico, a correção da D_{CO} pela hemoglobina sérica alterou a análise do resultado em somente quatro doentes. Todos os pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo e D_{CO} reduzida apresentaram D/VA diminuída. Em apenas três doentes ocorreu normalização da difusão após correção pelo volume alveolar, todos estes com distúrbio ventilatório restritivo. Em relação aos tipos radiológicos, não observamos significância estatística entre as médias de D_{CO} e D/VA. O tipo 4 radiológico foi aquele que apresentou as menores médias dos parâmetros difusionais (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra a distribuição dos distúrbios ventilatórios, de acordo com a classificação radiológica. Os fenômenos do tipo obstrutivo (obstrutivo “puro” + misto) ocorreram em 16 (50%) doentes, enquanto que os restritivos (restritivos “puros” + mistos) atingiram nove (28,1%). O padrão espirométrico do tipo misto foi detectado em apenas dois (6,2%) casos.

A Tabela 4 mostra a distribuição das alterações de difusão, de acordo com a classificação radiológica. A

redução da D_{CO} foi notada principalmente naqueles indivíduos com tipos radiológicos 2, 3 e 4.

Discussão

Neste estudo, utilizou-se rígido critério de diagnóstico da sarcoidose com confirmação histológica através de biópsia em todos os casos. Pretendeu-se, com isso, excluir ao máximo outras doenças. Todos os pacientes eram não tabagistas e, dessa forma, abandonamos os efeitos do tabaco nos testes de função pulmonar. Da mesma forma, excluímos os portadores de asma brônquica onde a limitação ao fluxo aéreo é sabidamente uma das características dessa doença.

Nossa casuística, em relação à discreta preferência pelo sexo feminino, foi compatível com as descritas nas principais séries de sarcoidose^{1,14,15}. Entretanto, observamos média de idade relativamente alta (46,6 anos), talvez justificada pelo perfil populacional de nosso ambulatório, composto por grande número de pacientes com doença crônica.

Observamos maior número de casos do tipo 3 radiológico, contrastando com a maior frequência de apresentações iniciais do tipo 1 observada na literatura^{2,13}. Uma grande parcela de nossos casos apresentava doença de longa duração. No entanto, a distribuição deles, de acordo com a classificação radiológica, é semelhante àquela descrita por Coates & Neville¹⁶. A porcentagem de casos com envolvimento do parênquima pulmonar (59,5%) aproxima-se àquela de outros estudos^{5,17}.

A análise da função pulmonar é, tradicionalmente, o método mais objetivo utilizado para avaliar a sarcoidose, tanto na época do diagnóstico quanto no acompanhamento. Os estudos que visam analisar a função pulmonar na sarcoidose são, na grande maioria, relacionados com o tipo radiológico da doença. Apesar de existir uma tendência à geração de maiores distúrbios funcionais conforme a doença progride, não

há consenso em relação à frequência dos padrões obstrutivos e restritivos^{4,17,18}.

Em nossos casos, observamos que o padrão ventilatório restritivo teve frequência de 28,1% e ocorreu nos doentes com tipos radiológicos mais avançados, fato este semelhante ao obtido por outros autores^{4,17,19}. Harrison et al.¹⁷ relataram frequência menor (6%) de fenômenos restritivos, definidos por CV e CPT abaixo de 80% do teórico. Entretanto, considerando apenas os seus doentes não tabagistas e a CPT como índice de restrição, o padrão restritivo sobe para 10,2%. A diferença nos resultados dos dois trabalhos pode ser explicada pelas características da população de Harrison et al.¹⁷: todos os seus doentes foram avaliados na época de apresentação da doença e metade deles não tinha envolvimento do parênquima pulmonar na radiografia de tórax. A frequência de restrição em nosso estudo foi próxima àquelas obtidas por Dias et al.²⁰ e Chibante et al.⁴, que foram de 20% e 35,8% respectivamente.

O infiltrado inflamatório e/ou fibrose intersticial associados à presença de exsudato intra-alveolar determinam a perda de unidades alveolares, além de acarretarem alterações nas propriedades elásticas dos pulmões. Dessa forma, há redução do volume pulmonar e menor distensibilidade do parênquima, o que gera maior pressão elástica pulmonar. Se há aumento do recolhimento elástico pulmonar, os músculos inspiratórios têm sua atividade prejudicada. Assim, há comprometimento da capacidade inspiratória, o que favorece a redução dos volumes pulmonares, predominantemente da CPT e da CV²¹.

Em relação à síndrome obstrutiva brônquica, a dificuldade na homogeneização dos diversos estudos torna necessária uma interpretação cautelosa. A grande disparidade entre os resultados observados na literatura pode ser justificada levando-se em conta alguns aspectos: 1) inclusão de fumantes em grande parte dos estudos; 2) exclusão do tipo 0 radiológico em algumas casuísticas; 3) utilização de diferentes critérios para avaliar obstrução; 4) influência do tratamento.

No presente trabalho, o padrão obstrutivo nos testes de função pulmonar foi o mais comum (50% dos casos) e esteve presente em todos os tipos radiológicos. Considerando apenas os pacientes não tabagistas avaliados por Harrison et al.¹⁷, a frequência de obstrução (50,8%) foi semelhante àquela observada por nós. Em ambos os estudos, cerca da metade dos pacientes com tipo 0 radiológico tinham limitação do fluxo aéreo. Com relação ao tipo 4, 100% dos casos de Harrison et al.¹⁷ tinham esse padrão ventilatório, que, no entanto, foi observado em apenas 50% dos doentes de nossa casuística.

Dias et al.²⁰, utilizando vários parâmetros para o diagnóstico de obstrução (VEF_{1} , VEF_{1}/CV , VEF_{1}/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e $TFEF_{25-75\%}$), notaram resultados semelhantes ao nosso. Da mesma forma, estes pesquisadores não incluíram os tabagistas em sua amostra.

Coates & Neville¹⁶, usando apenas a relação VEF_{1}/CVF como índice de obstrução, obtiveram uma frequência menor de distúrbio ventilatório obstrutivo em seus doentes não tabagistas (31%). No trabalho destes autores, a presença de obstrução aumentou consideravelmente com a inclusão dos fumantes (47%).

Já Chibante et al.⁴ e Cieslicki et al.⁵ observaram resultados discordantes em relação ao presente estudo. Enquanto o primeiro notou fenômenos obstrutivos em 75% dos casos, o segundo só os diagnosticou em 6% dos doentes. Entretanto, os critérios diagnósticos para obstrução e o perfil de suas populações foram bastante diferentes, além de incluírem os tabagistas, o que dificulta uma análise comparativa com nossos resultados.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a limitação ao fluxo aéreo na sarcoidose. Tanto as grandes quanto as pequenas vias aéreas podem estar envolvidas. No tipo 1 radiológico, linfonodomegalias hilares e peribrônquicas podem comprimir a parede e estreitar a luz dos brônquios. No tipo 2 radiológico, granulomas bronquiolares e peribrônquiolares podem levar ao estreitamento das pequenas vias aéreas, assim como granulomas endobrônquicos e peribrônquicos podem destruir a parede brônquica e acarretar bronquiectasias e broncoestenoses²². Na sarcoidose crônica, a cicatrização de lesões endobrônquicas pode resultar em estreitamento do brônquio, além de sua distorção por fibrose hilar, peri-hilar e peribrônquica. A distribuição irregular do tecido granulomatoso e a fibrose, com ou sem hiperinsuflação, podem produzir baixa condutância periférica, perda do recolhimento elástico, ou ambas^{5,17}.

Em alguns pacientes, especialmente naqueles com estágio precoce da doença, a obstrução das vias aéreas pode estar associada à hiperreatividade brônquica²³. Carvalho²⁴ notou a presença de hiperreatividade brônquica em 17,64% de seus doentes, correlacionando-a com linfonodomegalia hilar bilateral, forma ativa da doença e evolução de mais de dois anos. É possível que esta seja desencadeada pela inflamação granulomatosa envolvendo a mucosa brônquica, com alterações nos receptores colinérgicos das vias aéreas⁵.

A D_{CO} em nosso grupo apresentava-se reduzida em mais de um terço dos pacientes, principalmente naqueles com doença parenquimatosa e distúrbio funcional restritivo, fato semelhante ao obtido por Winterbauer & Hutchinson¹⁹. Considerando apenas o

grupo não fumante de portadores de sarcoidose avaliados por Harrison et al.¹⁷ e, dessa forma, abandonando a influência do tabaco na medida da difusão, sua frequência de D_{CO} reduzida (27%) foi ligeiramente inferior àquela observada por nós. Essa foi a segunda anormalidade funcional mais freqüentemente observada em ambos os estudos, diferentemente de Gibson et al.²⁵ que a relataram como a alteração funcional mais comum na sarcoidose.

A D_{CO} nas doenças pulmonares intersticiais reflete a perda de volume pulmonar, a diminuição da área de superfície alveolar, a contração do volume sanguíneo nos capilares e, nas fases mais avançadas, o espessamento da membrana alvéolo-capilar²⁶. Além da fibrose intersticial, a vasculatura pulmonar está freqüentemente comprometida na doença; o tecido granulomatoso tende a envolver os pequenos vasos sanguíneos, de modo que ocorre perda de unidades alvéolo-capilares disponíveis para a troca gasosa²⁷. Atualmente, a redução da D_{CO} é considerada o maior fator preditivo para a dessaturação durante o exercício²⁸.

O aumento da D_{CO} , observado em alguns pacientes no presente estudo, já tinha sido descrito por Dujic et al.²⁹, que o relataram principalmente nos estágios precoces da sarcoidose. Estes autores também estimaram a capacidade de difusão da membrana e o volume de sangue dos capilares, sendo o primeiro o contribuinte predominante do aumento da D_{CO} . Eles atribuíram este aumento à maior permeabilidade da membrana alvéolo-capilar ao monóxido de carbono, provavelmente relacionada a uma alveolite subclínica mediada por mecanismos inflamatórios. Nestes estágios precoces da doença, o aumento da D_{CO} correlaciona-se com altas taxas de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA e, ambos, tendem a normalizar após tratamento com corticosteróide^{29,30}.

A utilização clínica da D/VA é questionada por alguns autores, pois a normalização da D_{CO} após a correção pela VA poderia causar dúvida na sua compreensão³¹. Entretanto, o estudo desta relação pode ser útil na interpretação de doentes com D_{CO} reduzida, já que esta é diretamente relacionada ao volume alveolar²⁶. Nossos resultados demonstraram que todos os pacientes que apresentaram normalização de D/VA tinham processo restritivo, ao passo que todos os casos com D_{CO} reduzida e distúrbio obstrutivo mostraram D/VA diminuída.

Agradecimentos: Nossos agradecimentos à Mara Negreiros Carvalho (HUPE) e Sônia Regina da Silva Carvalho (HUGG) pelo encaminhamento dos pacientes, o que permitiu a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Committee. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
2. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18(4):755-85.
3. Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology* 1998;209:697-704.
4. Chibante A, Bethlem N, Figueiredo S, Bethlem E. A espirometria simples na avaliação radiológica da sarcoidose gangliopulmonar. *JBM* 1986;51(2):98-105.
5. Cieslicki J, Zych D, Zielinski J. Airways obstruction in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991;8:42-4.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(5):1285-98.
7. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
8. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
9. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: normal values at medium altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959;79:457-67.
10. Gansler EA, Smith AA. Attachment for automated for single breath diffusing capacity measurement. *Chest* 1973;63:136-45.
11. Jansen JM. Classificação da síndrome obstrutiva brônquica - uma proposta estatística. [Tese]. Niterói: Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense; 1994.
12. Brauner MW, Grenier P, Mompoin D, Lenoir S, Crémoux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989;172:467-71.
13. Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995;107(2):323-9.
14. DuBois RM. Sarcoidosis. In: Walters EH, DuBois RM. Immunology and management of interstitial lung diseases. London: Chapman & Hall Medical 1995. p.97-116.
15. Hosoda Y, Yamaguchi M, Higara Y. Global epidemiology of sarcoidosis: what story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 1997;18(4):681-94.
16. Coates R, Neville E. The development of airways

- obstruction in sarcoidosis among smokers and non-smokers. *Sarcoidosis* 1993;10:115-7.
17. Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis - a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85:59-64.
 18. Benatar SR, Clarck TJH. Pulmonary function in a case of endobronchial sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:490-6.
 19. Winterbauer RH, Hutchinson JF. Clinical significance of pulmonary function tests: use of pulmonary function tests in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980;78(4):640-7.
 20. Dias RM, Chibante MAS, Figueiredo S, Magarão SL, Bethlem NM. Sarcoidose gânglio-pulmonar: sensibilidade dos parâmetros indicadores de obstrução. *J Pneumol* 1984;10(supl.):130-1.
 21. Tavares JL, Jansen JM. *Pneumopatias intersticiais difusas*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1990.
 22. Carrington CB, Gaensler EA, Mikus JP, Schachter AW, Burke GW, Goff AM. Structure and function in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:265-82.
 23. Shorr AF, Torrington KC, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001;120:881-6.
 24. Carvalho SRS. Teste de broncoprovocação com metacolina em pacientes portadores de sarcoidose, asma e assintomáticos. [Dissertação]. Niterói Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense; 1998.
 25. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Conrolly CK, Harrison BDW. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996;51:238-47.
 26. Ruppel GL. *Manual of pulmonary function testing*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p.111-31.
 27. Morello FA, Ali SA, Cesani F. Sarcoid: an unusual mimicker of classic pulmonary embolus. *Clin Nucl Med* 1998;25(10):654-6.
 28. Lamberto C, Nunes H, LeToumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis – relation to exercise gas exchange. *Chest* 2004;125:2061-8.
 29. Dujic Z, Tocilj J, Eterovic D. Increase of lung transfer factor in early sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1995;89:9-14.
 30. Dusser DJ, Collignon MA, Stanislas-Leguern G. Respiratory clearance of ^{99m}Tc-DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:493-7.
 31. Agustí AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219-25. ■
-

Diferenciação neuroendócrina dos mesoteliomas pleurais

Neuroendocrine differentiation in pleural mesotheliomas

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso²,
Letícia Maciel dos Santos³, Rodolfo Fred Behrsin⁴,
Elizabeth Giestal de Araujo⁵

Pulmão RJ 2005; 14(1): 28-32

RESUMO

Introdução: o termo neuroendócrino tem sido usado para definir células que secretam seus produtos de maneira regulada ou dirigida em resposta a estímulos específicos. O sistema neuroendócrino inclui neurônios, células endócrinas e células imunes, compartilhando um fenótipo comum, caracterizado pela expressão de diversos marcadores. O objetivo do presente estudo foi determinar por imunohistoquímica, o grau de diferenciação neuroendócrina em mesoteliomas pleurais por meio da sensibilidade múltipla em paralelo dos marcadores tumorais cromogranina A e enolase neurônio-específica (NSE). **Metodologia:** estudo secundário resultante da revisão não sistemática. Análise de dados primários não publicados de 16 pacientes com mesotelioma pleural maligno. A técnica imuno-histoquímica utilizada foi peroxidase-anti-peroxidase. Os marcadores utilizados foram: cromogranina A; NSE; queratina, vimentina, desmina, actina muscular e proteína S100. Cálculo da sensibilidade isolada de cada marcador e da sensibilidade para diferenciação neuroendócrina com os marcadores NSE e cromogranina A na combinação múltipla em paralelo. **Resultados:** pacientes eram 11 homens (média de idade, 63 anos) e 5 mulheres (média de idade, 47 anos). Dos casos, 81% (13/16) eram do tipo histológico epitelial e 19% (3/16) do tipo bifásico. Sensibilidade isolada dos marcadores: queratina 100%, vimentina 94%, desmina 56%, NSE 25%, cromogranina A 31%, proteína S100 31% e actina muscular 0%. Sensibilidade para diferenciação neuroendócrina de 55,9% com NSE e cromogranina A usados como testes múltiplos em paralelo. **Conclusão:** na prática clínica a expressão de marcadores neuroendócrinos em mesoteliomas pleurais conduz a possibilidade dessas neoplasias expressarem maior quimiossensibilidade e de serem úteis para o diagnóstico diferencial com outros tipos de neoplasias na pleura.

Descritores: diferenciação neuroendócrina, marcadores tumorais, mesotelioma pleural, cromogranina A, enolase neurônio-específica.

ABSTRACT

Introduction: the term neuroendocrine has been used to define cells that secrete their products (markers) in a regulated manner, in response to a specific stimulus. The neuroendocrine system includes neurons, endocrine cells and immune cells. The presence of a neuroendocrine marker was viewed as evidence of the neuroendocrine origin of the tumor cells. Our purpose was to determine the sensitivity of neuroendocrine differentiation using neuron specific enolase (NSE) and chromogranin A in a parallel multiple test in pleural mesotheliomas. **Methodology:** analysis of unpublished primary data. The distribution of keratin, vimentin, desmin, muscular actin, S100 protein, NSE, and chromogranin A was studied by immunohistochemistry according to peroxidase antiperoxidase (PAP) method. Sensitivity of tumor markers was used in a parallel combination strategy from 16 specimens with diffuse mesotheliomas of the pleura (epithelial and biphasic type). **Results:** patients included 11 men (mean age, 63 years old) and five women (mean age, 47 years old). Thirteen cases (81%) were of epithelial type and three cases (19%) of biphasic type. Sensitivity of each tumor marker used was keratin 100%, vimentin 94%, desmin 56%, cromogranin A 31%, NSE 25%, proteína S100 31% and muscular actin 0%. Sensitivity of neuroendocrine differentiation with tumor markers used in a parallel multiple tests was 55.9%. **Conclusion:** in the practical clinic the expression of pleural neuroendocrine markers in mesotheliomas leads the possibility of these neoplasms to express greater chemosensitivity and to be useful for the distinguishing diagnosis with other types of neoplasms in the pleura.

Keywords: neuroendocrine differentiation, tumor markers, pleural mesothelioma, neuron specific enolase, chromogranin A.

Introdução

O termo neuroendócrino tem sido usado para definir células que secretam seus produtos de maneira regulada ou dirigida em resposta a estímulos específicos. O sistema neuroendócrino inclui neurônios e células endócrinas, compartilhando um programa fenotípico comum, caracterizado pela expressão de diversos marcadores¹.

Alguns exemplos de marcadores neuroendócrinos mencionados pela literatura são: L-aminoácido descarboxilase (AADC), acetilcolinesterase (AChE), *protein gene product* (PGP) 9.5, cromograninas A, B e C (secretogranina II), enolase neurônio-específica (NSE), hormônios peptídeos, sinaptofisina, moléculas de adesão da célula neural (NCAM), entre outros².

Características neuroendócrinas têm sido usadas como evidência de uma origem embrionária comum para células normais e neoplásicas. Entretanto, atualmente, é reconhecido que características neuroendócrinas podem ser observadas em vários tipos celulares, tais como os imunócitos, que não tem a mesma origem embrionária de neurônios ou células endócrinas¹.

Day e Salzet¹ propõem redefinir o conceito neuroendócrino para incluir a noção de ativação ou transferência genética específica que conduz a expressão do fenótipo neuroendócrino, total ou parcialmente, em uma variedade de tipos celulares, incluindo as células do sistema imune. As considerações mencionadas conduzem ao termo “sistema neuroimunoendócrino”, cuja ação e interação está sendo objeto de estudo e pesquisa dos autores deste trabalho.

A importância de se estudar o fenótipo neuroendócrino nos tumores brônquicos já foi demonstrada por vários estudos na literatura. Trabalho clássico de Gazdar e colaboradores³ concluiu que tumores brônquicos não pequenas células (NSCLC) que expressam marcadores neuroendócrinos são quimiossensíveis, assim como tumores brônquicos de pequenas células (SCLC). Estudos semelhantes com mesoteliomas pleurais não foram encontrados na literatura.

O mesotelioma pleural é uma forma rara no Brasil de tumor maligno primário de pleura. A relação entre a inalação de fibras de amianto e o risco de mesotelioma pleural já está bem definida, assim como a associação desse tipo de fibras com mesotelioma de peritônio, pericárdio e túnica vaginal. Pode também estar relacionado com outros tipos de câncer como o de laringe⁴.

De acordo com Dail e colaboradores⁵, a classificação histológica dos mesoteliomas pleurais é a seguinte: epitelial (subtipos tubulopapilar, epitelioide, glandular, células gigantes, pequenas células, cisto-adenóide e anel de sinete), sarcomatóide (fibroso, sarcomatoso, mesenquimal), bifásico (epitelial e sarcomatóide), transicional, desmoplástico e tumor fibroso localizado da pleura. Na opinião destes autores⁵, mesoteliomas classificados como benignos são na realidade hiperplasia. O tipo mesotelioma pleural difuso seria melhor classificado como transicional. O termo “mesotelioma fibroso localizado” deve ser denominado de tumor fibroso localizado da pleura e não é de origem mesotelial.

O objetivo do presente estudo foi determinar o grau de diferenciação neuroendócrina em mesoteliomas pleurais por meio da sensibilidade múltipla dos marcadores cromogranina A e enolase neurônio-específica usados como testes em paralelo, por imuno-histoquímica, em tecidos fixados de mesoteliomas pleurais.

Metodologia

Delineamento: estudo secundário correspondendo a revisão não sistemática, conduzida a partir do estudo primário publicado por Hurlimann⁶.

Novos exames para diagnóstico de mesotelioma pleural maligno não foram realizados a partir da casuística Hurlimann porque o delineamento é um estudo secundário. Somente delineamento com estudos suplementares acrescentam medições de um número pequeno de variáveis, para responder a uma nova hipótese de pesquisa⁷.

1. Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

2. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense.

3. Aluna do Programa de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

4. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

5. Professora Adjunta do Departamento de Neurobiologia e do Programa de Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado em conjunto pelos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas e Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210 Centro 24020-080 Niterói – RJ. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 19/02/2005 e aceito no dia 23/03/2005, após revisão.

Aspectos éticos e consentimento dos autores dos dados primários não foram considerados porque, segundo Hulley e colaboradores⁷, “os estudos de registros, dados ou espécimes já existentes, são tipos de pesquisa isentos de revisão pelo Comitê de Ética em Pesquisa, desde que existam amostras disponíveis ao público”.

Os dados primários de 16 pacientes com mesotelioma pleural maligno foram estudados. Os tumores foram classificados histologicamente em peças fixadas em formol. A imuno-histoquímica foi realizada em lâminas fixadas e embebidas em parafina para os marcadores cromogranina A, enolase neurônio-específica, vimentina, queratina, desmina, proteína S100 e actina muscular.

A classificação histológica das diversas amostras estudadas por Hurlimann⁷ estava de acordo com a classificação proposta por Dail e colaboradores⁵.

A técnica imuno-histoquímica utilizada pelos pesquisadores foi aquela denominada de peroxidase-anti-peroxidase (PAP) por Sternberger e colaboradores⁸. Esta técnica usa diaminobenzidina como cromógeno. A intensidade da imunorreatividade dos marcadores foi graduada, como dados nominais, em negativa (-), fraca (+), moderada (++) ou forte (+++).

Análise estatística

Os dados de todos os casos descritos por Hurlimann⁶ foram transferidos para a planilha eletrônica do software Microsoft Excel[®]2000, com a finalidade de estudo estatístico descritivo. As sensibilidades isoladas de cada exame foram calculadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95%^{9,10}.

A análise estatística utilizada, e não publicada por Hurlimann⁶, foi a sensibilidade isolada de cada marcador tumoral testado. Para elevar a qualidade e otimizar o desempenho do diagnóstico de diferenciação neuroendócrina para mesotelioma pleural, foi calculada a sensibilidade total dos marcadores neuroendócrinos testados (NSE e cromogranina A) como teste múltiplo paralelo, utilizando a seguinte fórmula: $Tp+ = A+ \cup B+$. Usando linguagem de probabilidade de eventos, $Tp+$ é teste múltiplo em paralelo positivo, $A+$ representa o resultado positivo do teste A e $B+$ o resultado positivo do teste B. Denota-se por $A \cup B$, o evento união do teste A e do teste B. A sensibilidade combinada dos testes em paralelo foi calculada com auxílio de regras de cálculo de probabilidade para a união de dois eventos independentes⁹.

Resultados

A descrição dos casos e as sensibilidades isoladas dos diversos exames nos 16 casos confirmados de mesotelioma pleural descritos no estudo original de Hurlimann⁶ estão resumidas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Descrição dos 16 pacientes diagnosticados como mesotelioma pleural.

Parâmetros	Resultados
Média de idade (limites) anos	57,9 (20 – 78)
Sexo masc. / média idade	11 pacientes (69,0%)/63 anos
Sexo fem. / média idade	5 pacientes (31,0%)/47 anos
Tipo histológico epitelial	13/16 (81,0%)
Tipo histológico bifásico	3/16 (19,0%)

Fonte: Hurlimann, 1994.

Tabela 2 – Sensibilidades isoladas dos marcadores. Imuno-histoquímica em 16 casos de mesotelioma pleural nos tipos histológicos epitelial e bifásico.

Marcadore	Sensibilidades isoladas (intervalo de confiança de 95%)
Queratina	100,0 (83,8 – 100,0)
Vimentina	94,0 (74,8 – 99,6)
Desmina	56,0 (33,3 – 77,4)
Enolase Neurônio-Específica	25,0 (8,9 – 47,9)
Cromogranina	31,0 (13,1 – 77,4)
Proteína S 100	31,0 (13,1 – 77,4)
Actina Muscular	0,0 (0 - 0)

Fonte: Hurlimann, 1994.

A sensibilidade múltipla paralela dos marcadores para diferenciação neuroendócrina testados nos 16 casos de mesotelioma pleural foi de 55,9% (IC95% 39,4% – 72,1%). O resultado obtido foi o cálculo das sensibilidades totais (múltiplas em paralelo) decorrentes dos resultados das sensibilidades isoladas, considerando os marcadores NSE e cromogranina A.

Discussão

As técnicas de imuno-histoquímica detectam moléculas (antígenos) teciduais. É de grande valor nos diagnósticos anátomo-patológicos e na investigação científica. O mecanismo básico é o reconhecimento do antígeno por um anticorpo primário associado a diversos tipos de processos de visualização¹¹.

Atualmente estão disponíveis um grande número de anticorpos para uso em tecidos fixados em formol e incluídos em blocos de parafina, permitindo posterior estudo dos blocos arquivados por longos períodos¹¹.

A detecção imuno-histoquímica de painéis de antígenos para diferentes tipos de tumores tem aumentado a precisão do diagnóstico histopatológico e, muitas vezes, tem permitido análise do prognóstico de diversos tipos de neoplasia^{12,13}.

A técnica de peroxidase anti-peroxidase (PAP) é uma variação da técnica de imunoperoxidase e é ainda o método de escolha para detecção de antígenos em tecidos ou preparações bacterianas com níveis altos de biotina endógena como rim, fígado e cortes por congelamento, além de ser utilizada em patologias cirúrgicas para detectar enzimas e antígenos tumorais¹¹.

A análise da tabela 1 concluiu que 81% (13/16) dos casos estudados de mesoteliomas pleurais eram do tipo histológico epitelial e 19% (3/16) do tipo bifásico. Estatística de Hammar e Bolen (1988) em 241 mesoteliomas malignos, *apud* Deil e colaboradores⁵, menciona uma frequência de 52% para o tipo epitelial e 17% para o tipo bifásico.

No estudo de Hurlimann⁶, observa-se a alta sensibilidade para o diagnóstico de neoplasias epiteliais com dos marcadores queratina (100%) e vimentina (94%); a baixa sensibilidade para os marcadores de neoplasias musculares representados no estudo pela desmina (56%) e actina muscular, em conjunto com a proteína S100, um marcador típico do sistema nervoso central (marcador de astrócitos).

No estudo original de Hurlimann⁶ foi concluído que: “a desmina, encontrada em 56% dos mesoteliomas malignos mas ausente nos carcinomas pulmonares, pode ser útil no diagnóstico diferencial desses tumores”. Entretanto, estes marcadores não caracterizam diferenciação neuroendócrina celular.

No estudo de Hurlimann⁶, nos 16 casos de mesoteliomas pleurais, o cálculo das sensibilidades isoladas dos marcadores neuroendócrinas estudados cromogranina A e NSE foram 31% e 25%, respectivamente. A sensibilidade múltipla paralela que definiu a diferenciação neuroendócrina pelos marcadores estudados foi de 55,9%.

No estudo de Mayall e Gibbs¹⁴ encontrado para comparação, em 13 mesoteliomas pleurais estudados do tipo histológico epitelial, subtipo pequenas células, a sensibilidade da NSE foi de 85%. Nenhum foi positivo para cromogranina A.

O estudo de Johansson e Liden¹⁵ conclui que a imuno-histoquímica é importante para estabelecer o diagnóstico de mesotelioma pleural, além de ser um esforço a mais para classificar corretamente o subtipo histopatológico. Não avaliaram marcadores neuroendócrinos nos 85 casos estudados.

Concluiu-se que a sensibilidade para diferenciação neuroendócrina dos mesoteliomas pleurais estudados foi de 55,9% com os marcadores cromogranina A e enolase neurônio específica usados como testes múltiplos em paralelo. A implicação clínica desses achados seria a possibilidade desses mesoteliomas

expressarem maior quimiossensibilidade e/ou a possibilidade desses marcadores serem úteis no diagnóstico diferencial com outros tipos de neoplasias. A análise imuno-histoquímica deve ser confrontada com a informação clínica e a análise morfológica usual antes que o diagnóstico de mesotelioma maligno seja feito.

Comentários: Existem três maneiras gerais para utilização de dados primários: análise de dados secundários, estudos suplementares e revisões sistemáticas. O uso criativo de dados existentes é uma forma eficaz para pesquisadores, com tempo e recursos financeiros limitados, começarem a responder questões de pesquisa importantes de forma rápida e eficiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Day R, Salzet M. The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(5-6):447-51.
2. Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:1-17.
3. Gazdar AF, Kadoyama C, Venzon D, Park JG, Tsai CM, Linnoila RI, Mulshine JL, Ihde DC, Giaccone. Association between histological type and neuroendocrine differentiation on drug sensitivity of lung cancer cells lines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;13:191-6.
4. Instituto Nacional do Cancer. Mesotelioma. [Cited Jan 2005]. Available from: URL: <http://www.inca.gov.br>
5. Dail DH, Hammar SP, Colby TV. Pulmonary pathology tumors. 2nd ed. New York (NY): Springer-Verlag; 1995.
6. Hurlimann J. Desmin and neural marker expression in mesothelial cells and mesotheliomas. *Human Pathol* 1994;25:753-7.
7. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. Baltimore (USA): 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
8. Sternberger LA, Hardy PH Jr, Cuculis JJ, Meyer HG. The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 1970;18(5):315-33.
9. Soares JF, Siqueira AL. Introdução à estatística médica. 2a ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.

10. Vieira S. Bioestatística. Tópicos avançados. 2a ed. Rio de Janeiro: Campus; 2003.
 11. Reis MM. Técnicas imuno-histoquímicas. In: Reis MM, editor. Testes Imunológicos. 1a ed. Porto Alegre: AGE; 1998. p.52-4.
 12. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. Semin Diagn Pathol 2000;17:170-7.
 13. Alves VAF, Leandro LO, Vassallo J, et al. Controle de qualidade interlaboratorial em imuno-histoquímica: citoceratinas e receptor de estrógeno como modelos. J Bras Patol Med Lab 2004;40(3):175-83.
 14. Mayall FG, Gibbs AR. The histology and immunohistochemistry of small cell mesothelioma. Histopathology 1992;20(1):47-51.
 15. Johansson L, Linden CJ. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. Chest 1996;109(1):109-14. ■
-

Diagnóstico de falsos tumores do pulmão

Diagnosis of false pulmonary tumours

Agnaldo José Lopes¹, Ursula Jansen¹, Domenico Capone¹,
Denise Duprat Neves², José Manoel Jansen¹

Pulmão RJ 2005; 14(1): 33-42

RESUMO

Com relativa frequência são encontrados, na prática clínica, casos em que o médico precisa resolver problemas de diagnóstico diferencial de imagens tumorais na radiografia de tórax. O ponto principal é comprovar (ou não) a natureza maligna dessas imagens. Quando persistem dúvidas, estão indicados procedimentos invasivos e mesmo cruentos. Os autores apresentam as principais situações benignas (não tumorais) que simulam câncer de pulmão e discutem os métodos diagnósticos para sua avaliação.

Descritores: radiografia, tomografia computadorizada, diagnóstico.

ABSTRACT

Not infrequently in clinical practice the physician faces the problem of differential of tumoral images in thoracic radiography. The principal point is to prove or disprove malignant nature of such an image. When doubts persist invasive and cruent proceedings are required. The authors show the principal benign situations (non tumor) that mimic cancer of the lung and discuss the diagnostic methods for its assessment.

Keywords: radiography, computerized tomography, diagnosis.

Introdução

Não são raras as situações em que lesões não malignas simulam carcinoma broncogênico. Esta é uma questão sempre presente, frente à necessidade inelutável de decidir sobre a verdadeira natureza de uma doença torácica, cada vez que a possibilidade de neoplasia maligna esteja em pauta, para que se torne possível a conduta correta. A prática do diagnóstico diferencial, nesses casos, é sempre direcionadora de condutas adequadas.

Na grande maioria das vezes, a discussão sobre o tema dos falsos tumores do pulmão limita-se ao problema do nódulo pulmonar solitário, quando granulomas ou tumores benignos assumem aspectos indistinguíveis de lesões malignas à radiografia de tórax. Entretanto, nem sempre estaremos apenas frente a nódulos pulmonares, como é classicamente visto o diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas do pulmão. Muitas vezes, a apresentação é de uma massa pulmonar ou de uma tumoração próxima ao mediastino ou à pleura.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da UERJ.

2. Disciplina Cardiopulmonar da UNIRIO.

Trabalho realizado pelos Serviços de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ. Tels.: (21) 2587-6537 / 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 16/12/2004 e aceito no dia 27/01/2005, após revisão.

O extraordinário avanço tecnológico que ocorreu com os métodos de imagem nas últimas décadas trouxe inestimável contribuição para o esclarecimento dos falsos tumores do pulmão. Dentre esses recursos diagnósticos, podemos citar, como exemplos, a tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, a angiotomografia computadorizada, a tomografia por emissão de *positrons* (PET) e a ressonância magnética.

O presente trabalho pretende ampliar a discussão com aspectos um pouco diferentes dos, até então, citados. Discutiremos causas menos freqüentemente lembradas e que, no entanto, têm ocorrência não muito rara. Não nos ocuparemos de tumores benignos, pois a nossa preocupação foi a de relatar e apresentar casos de lesões inflamatórias ou de outra natureza (desde que não seja neoplásica) que se apresentam eventualmente simulando tumor maligno.

Causas de falsos tumores do pulmão

No âmbito deste trabalho, a essência do que queremos expressar como *falsos tumores* são os crescimentos não malignos. Na verdade, o grande desafio clínico nas circunstâncias citadas é diferenciar entre malignidade ou não na alteração observada ao exame radiológico.

O Quadro 1 apresenta uma relação das principais causas de falsos tumores do pulmão. Conforme já foi acentuado, foram excluídas as neoplasias benignas. A classificação foi feita separando grupos de causas infecciosas, granulomatosas não infecciosas, circulatórias e outras. Embora ampla, e ainda assim incompleta, dada a multiplicidade de causas, ela pode ser útil em arranjar as causas em grupos que possam ser facilmente lembrados.

Pneumonias

As pneumonias são causas mais ou menos freqüentes de falsos tumores. Provavelmente só percam para os tuberculomas, embora estejam bem atrás destes últimos. As duas apresentações que mais comumente simulam neoplasia são a pneumonia redonda e a consolidação mimetizando massa hilar ou paramediastinal, geralmente à direita¹ (Figura 1). A grande pista para o diagnóstico de pneumonia é a presença de aerobroncograma no interior da massa, muitas vezes só demonstrável pela tomografia

Quadro 1 – Principais causas de falsos tumores do pulmão.

Infecciosas	Pneumonia bacteriana Abscesso pulmonar Empiema Tuberculose Micoses (criptococose, hitoplasmose, paracoccidiodomicose, coccidiodomicose)
Granulomatoses não infecciosas	Sarcoidose Granulomatose de Wegener Silicose Granuloma de óleo vegetal
Circulatórias	Fístula artério-venosa pulmonar Edema pulmonar Tumor evanescente Embolia com infarto pulmonar Aumento do tronco da artéria pulmonar
Outras	Seqüestro pulmonar Pseudotumor inflamatório Nódulo reumatóide Hematoma pulmonar (traumatismo) Atelectasia redonda Derrame pleural encistado Impactação mucóide Amiloidose Artefatos

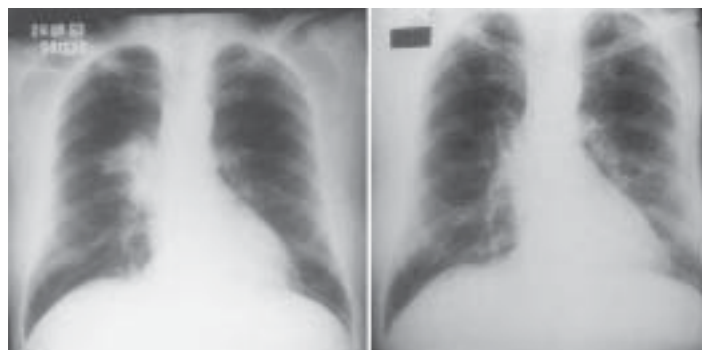


Figura 1 - Homem de 36 anos, não fumante. À esquerda, a radiografia de tórax mostra condensação no hilo direito que sugere neoplasia maligna. Após tratamento com amoxicilina-clavulanato, nova radiografia (à direita) evidencia regressão completa da lesão. Diagnóstico: pneumonia bacteriana.

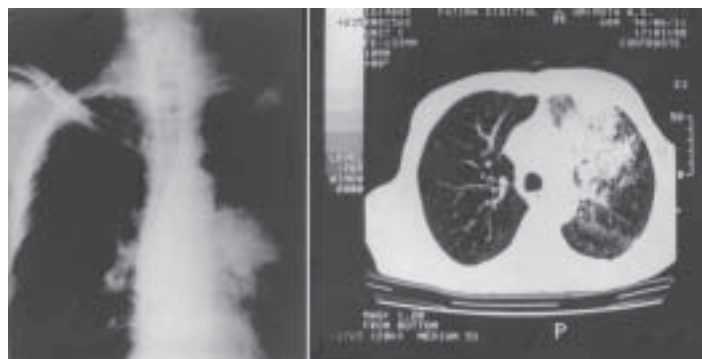


Figura 2 - À esquerda, a radiografia de tórax mostra massa hilar esquerda em mulher fumante. A sugestão de carcinoma brônquico era muito forte. Entretanto, a TC (à direita) foi definitiva em apontar a natureza de preenchimento alveolar da lesão. Tratada com amoxicilina e amicacina, a lesão desapareceu em 14 dias. Diagnóstico: pneumonia bacteriana.

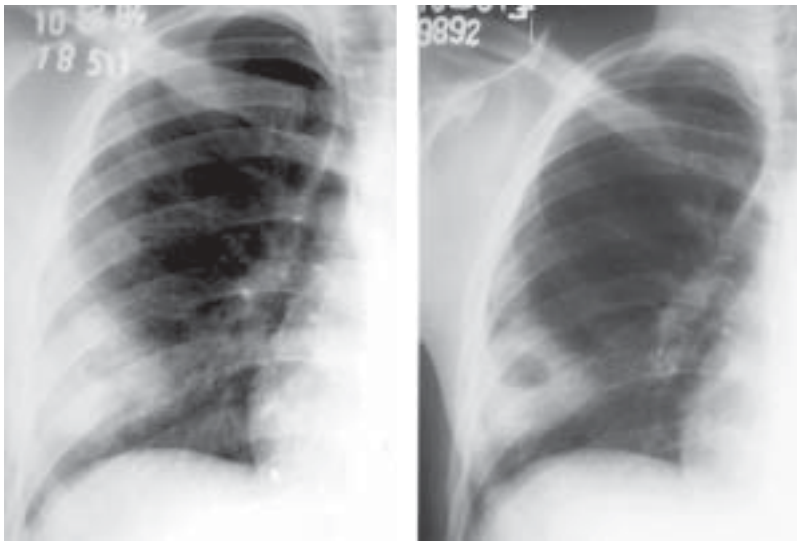


Figura 3 – À esquerda, o spot da radiografia de tórax em PA mostra imagem circunscrita em terço inferior de hemitórax direito. Três dias após, nova radiografia (à direita) já mostra o nível hidroaéreo. Diagnóstico: abscesso de pulmão.

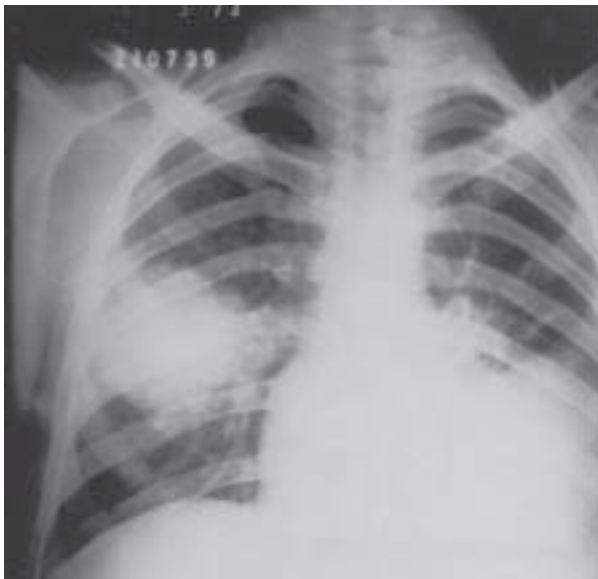


Figura 4 – Radiografia de tórax em PA: imagem redonda de segmento 6 direito. Diagnóstico: abscesso pulmonar antes da cavitação, que veio a ocorrer posteriormente.

computadorizada (Figura 2) ou em radiografia penetrada. Esse dado, junto a quadro clínico compatível com pneumonia sugere a etiologia infecciosa e autoriza o esquema antibiótico que deve cobrir as eventuais bactérias mais comuns (pneumococo, estafilococo, hemófilo, klebsiela). Entretanto, se não ocorrer a limpeza radiológica em 14 dias de antibioticoterapia, exames invasivos para o diagnóstico de câncer devem ser considerados.

Abscesso pulmonar

É desconhecida a razão pela qual a fase que precede a formação de um abscesso pulmonar seja uma “pneumonia redonda” que sofre abscedação

central (Figuras 3 e 4). Provavelmente o tipo de inflamação propiciado pela infecção dos germes específicos da necrose que se segue (bactérias anaeróbias e Gram-negativas) seja um determinante da formação da condensação pulmonar característica. Mesmo depois de constituída a necrose e antes de sua drenagem, o aspecto é de massa redonda, que pode ser confundida com neoplasia. Embora o abscesso tenha segmentos preferenciais de localização, a confusão com câncer e com tuberculose é sempre possível.

Empiema pleural

É sabido que o empiema pleural pode sofrer septações, em vista da intensa atividade inflamatória que suscita nos folhetos pleurais. Eventualmente, pode-se formar uma bolsa arredondada numa dessas septações. Se a bolsa estiver em contato com a parede torácica ou o mediastino, fica mais ou menos fácil indicar no sentido de lesão pleural. No entanto, se aparecer no interior das cissuras, isto pode ser dificultado, inclusive porque, ao contrário do derrame pleural não empiemático, pode não estar presente o típico aspecto de continuidade do “nódulo” com os folhetos pleurais da cissura espessados (Figura 5). Aqui, a tomografia computadorizada também é imprescindível para diferenciar as lesões parenquimatosas das pleurais.

Tuberculose pulmonar

Toda lesão tuberculosa que simula tumor é chamada de tuberculoma. É, em nosso meio, a maior causa de confusão com câncer brônquico, na sua apresentação de nódulo solitário. Pode mostrar calcificações “típicas”, quando o diagnóstico diferencial fica bastante facilitado. Na dúvida, o esclarecimento é anátomo-patológico. Diversos estudos demonstraram diminuição de tamanho do tuberculoma por força de tratamento específico e, até mesmo, regressão completa da lesão². O estudo de casos operados mostra a variabilidade evolutiva das lesões fechadas: algumas apresentam tubérculos em atividade, com necrose de caseificação, o que justifica a possível disseminação futura da infecção e também a boa resposta terapêutica; outras são constituídas de lesões cicatriciais, inativas² (Figura 6).

A TC traz à questão da tuberculose nodular (tuberculoma) um aspecto muito interessante, que

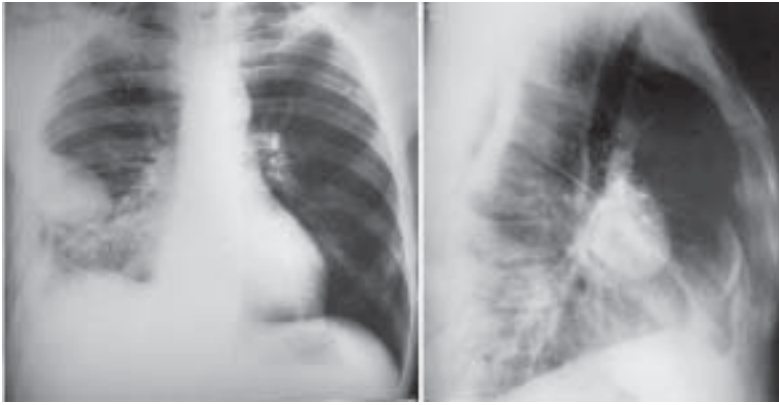


Figura 5 – À esquerda, a radiografia de tórax em PA mostra imagem ovóide no terço médio direito. Esta forma, esta topografia e a presença de opacidade do seio costofrênico correspondente sugerem imagem pleural. O quadro clínico era infeccioso e séptico. À direita, a radiografia em perfil do mesmo paciente mostra imagem nodular, altamente sugestiva de tumor, não revelando aspecto típico de líquido septado na cissura. Diagnóstico: abscesso iniciando o processo de necrose, ao lado de reação pleural (empiema).

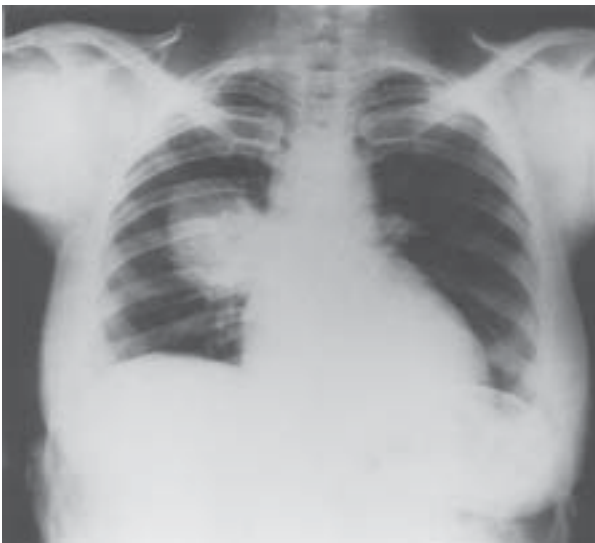


Figura 6 – Radiografia de tórax mostra imagem tumoral no segmento 6 do pulmão direito. Diagnóstico: tuberculoma.

passa a ter significado diagnóstico fundamental. É comum, nos casos de tuberculoma, notar a presença de micronódulos ou pequenas condensações perilesionais, muitas vezes com aspecto de roséolas e que correspondem a disseminação canalicular, típica dessa doença. A disseminação pode ser detectada em outros lobos pulmonares e também é possível demonstrar-se pequenas cavitações no tuberculoma (Figura 7).

Micoses pulmonares

É clássico o aspecto tumoral da criptococose (criptococoma ou toruloma)³. Com efeito, um nódulo ou massa tumoral pode ser a única manifestação da doença. A histologia da lesão muitas vezes configura típicos granulomas, mas muitas vezes predomina o grande

crescimento de fungos com grande cápsula gelatinosa.

O histoplasmoma surge como complicação de lesão primária curada. Contém em seu interior formas leveduriformes do *Histoplasma capsulatum* capazes de estimular os fibroblastos responsáveis pela formação de cápsula fibrosa que, depois de formada, envolve o foco micótico. Esta atividade fibroblástica na periferia do nódulo é responsável pelo seu lento crescimento, o que em algumas ocasiões pode ser confundido com tumor de pulmão.

Além da criptococose e da histoplasmose, paracoccidiodomicose e coccidiodomicose também podem gerar lesões pseudo-tumorais.

Sarcoidose

A apresentação mais comum da sarcoidose torácica inclui micronódulos intersticiais (que correspondem à disseminação de granulomas intersticiais) e aumento de linfonodos hilares/mediastinais. Uma forma pouco comum (2% dos casos) de manifestação dessa doença é a chamada “sarcoidose alveolar”, que pode originar nódulo único, nódulos múltiplos ou massa pulmonar⁴.

Granulomatose de Wegener

Comumente, a granulomatose de Wegener apresenta-se à radiografia de tórax como nódulos pulmonares de maior ou menor tamanho que podem cavitari⁵. Eventualmente, pode-se observar apenas um desses nódulos (às vezes massa)⁶. A positividade do ANCA sela o diagnóstico desta arterite.

Silicose

As grandes opacidades observadas na silicose são conglomerados fibróticos e não propriamente lesões granulomatosas (estas, presentes nos micronódulos). Mesmo assim, esta situação foi mantida, em nosso estudo, no grupo das granulomatoses devido à natureza da doença-base.

Em geral, as grandes opacidades são bilaterais com tendência à simetria (não completa). A presença de lesões que tendem a ser arredondadas ou ovulares em ambos os pulmões (geralmente nos lobos superiores) mais o restante do quadro radiológico (micronódulos ou retículo) e a história de exposição ocupacional, não permitem a dúvida com lesão neoplásica. Isto é o que ocorre na maioria dos casos. Em certas ocasiões, no

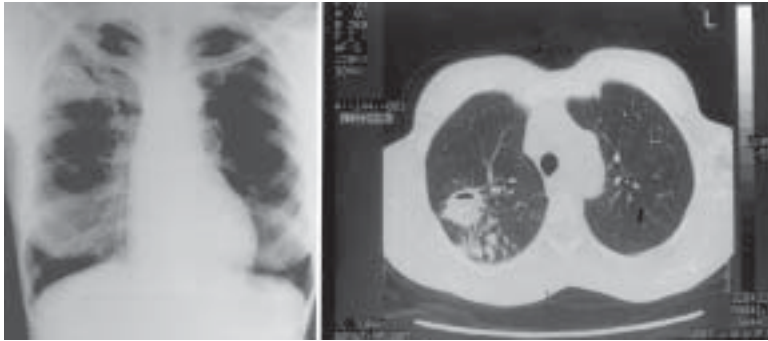


Figura 7 – À esquerda, a radiografia de tórax demonstra imagem triangular (piramidal) no lobo superior direito. À direita, a TC do mesmo doente mostra lesão nodular escavada no segmento posterior, junto a lesões de disseminação canalicular da tuberculose. Diagnóstico: tuberculose.



Figura 8 – Radiografia de tórax (à esquerda) mostra imagem de contorno irregular, porém preciso, no terço médio do pulmão esquerdo. A arteriografia pulmonar (à direita) esclarece, em definitivo, a origem da tumoração. Diagnóstico: fístula artério-venosa.

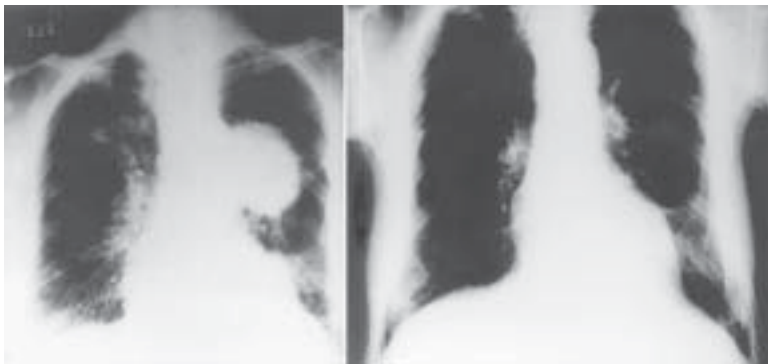


Figura 9 – À esquerda, a radiografia de tórax mostra nódulo hilar esquerdo, grande, sugerindo imagem “em cabeleira” em paciente com quadro clínico de edema pulmonar. Após tratamento do edema pulmonar, nova radiografia de tórax (à direita) mostra desaparecimento da lesão. Diagnóstico: edema agudo de pulmão.

entanto, o conglomerado fibroso é unilateral e, aí sim, surge a dúvida com o diagnóstico de câncer de pulmão. Além do mais, o carcinoma brônquico pode estar presente em pacientes de meia idade ou mais velhos que muitas vezes são fumantes, como é o caso dos silicóticos. Muitas vezes, esta dúvida só é eliminada com a biópsia pulmonar.

Granuloma de óleo vegetal

A aspiração de óleo vegetal pode levar a lesão radiológica de variados padrões, mas é possível a

formação de lesão granulomatosa arredondada. Muitas vezes, a história clínica, o lavado broncoalveolar constatando macrófagos com gordura fagocitada e a TC conseguem estabelecer o diagnóstico. Esta lesão é geralmente irreversível e acompanhará o paciente a vida toda.

Fístula artério-venosa pulmonar

É bem conhecida a possibilidade de uma fístula artério-venosa pulmonar poder simular carcinoma brônquico na forma de nódulo solitário. A comprovação faz-se por arteriografia (Figura 8). No entanto, existem muitos casos em que um detalhe radiológico sugere a etiologia vascular: linha ou linhas que unem o nódulo ao hilo e que correspondem a vasos arteriais e/ou venosos dilatados, aferentes ou emergentes do lago vascular. Nessas eventualidades, antes mesmo da realização de arteriografia, duas simples manobras são capazes de indicar o diagnóstico: radiografias em manobras de Müller (esforço inspiratório com a glote fechada) e Valsalva (esforço expiratório com a glote fechada), quando se notará aumento da imagem com a primeira manobra e diminuição da mesma, com a segunda.

Diante da suspeita de fístula artério-venosa pulmonar, a TC com contraste pode ser útil em estudar outras lesões, numa fase prévia à arteriografia, que é o exame definitivo. A angiotomografia computadorizada, uma nova e importante aplicação da TC helicoidal, permite imagens das estruturas vasculares através da injeção do meio de contraste iodado por via intravenosa. Este meio de

contraste promove o realce das estruturas vasculares, possibilitando sua melhor avaliação. Deve-se lembrar que a intervenção cirúrgica (ressecção ou embolização) pode ser indicação salvadora de hemoptises intensas.

Edema pulmonar

É geralmente típico o aspecto radiológico do acúmulo de líquido transudado para o pulmão durante a descompensação cardíaca: consolidação progressiva e bilateral, predominado nas porções mais internas dos

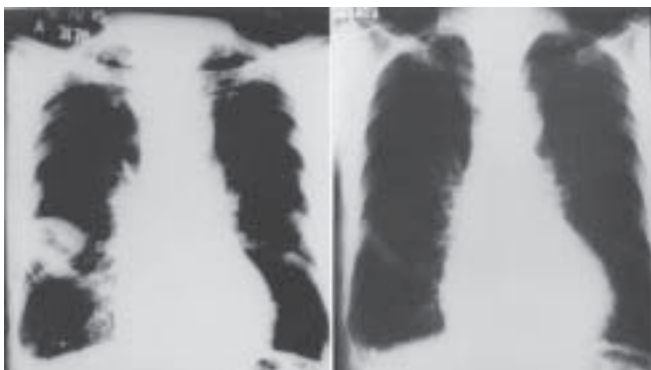


Figura 10 – À esquerda, a radiografia de tórax mostra imagem em terço médio de hemitórax direito que simula nódulo pulmonar escavado. Após o tratamento da insuficiência cardíaca, nova radiografia de tórax (à direita) mostra o desaparecimento da lesão. Diagnóstico: insuficiência cardíaca – “tumor fantasma”.

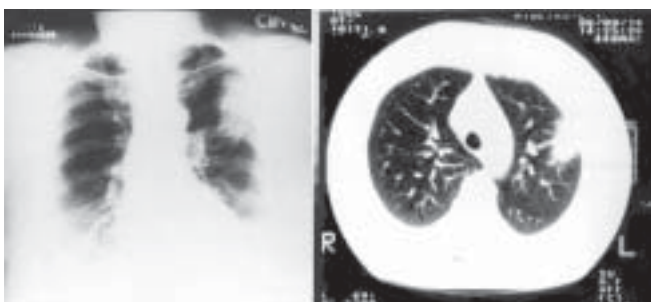


Figura 11 – À esquerda, aspecto radiológico de infarto pulmonar localizado em lobo superior esquerdo, que não é área habitual desse tipo de lesão. A TC de alta resolução do mesmo caso (à direita) mostra com maior nitidez o contorno da lesão. Diagnóstico: infarto pulmonar.



Figura 12 – À esquerda, a radiografia de tórax mostra imagem oblonga, para-hilar direita. A TC com contraste do mesmo paciente (à direita) comprova de maneira insofismável a dilatação aneurismática do tronco da artéria pulmonar. Diagnóstico: aneurisma da artéria pulmonar.

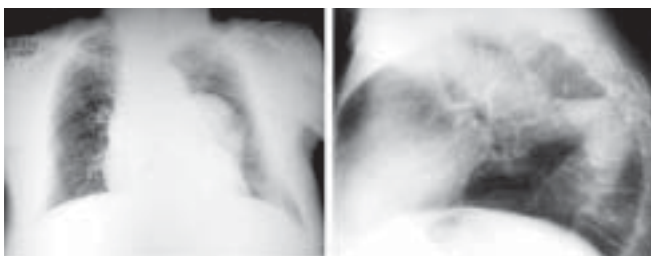


Figura 13 – Na radiografia em PA (à esquerda), nota-se imagem oblonga, para-hilar esquerda. No perfil (à direita), fica bem mais nítido a tortuosidade da aorta. Diagnóstico: tortuosidade da aorta.

campos pulmonares. O aspecto “em asa de borboleta” é uma exacerbação das características acima, com quase completa limpeza radiológica da córtex pulmonar, que mede de 3 a 4cm^{7,8}.

Uma configuração especial com acúmulo de líquido circunscrito a uma área arredondada perihilar predominando francamente de um lado (embora, a rigor, seja bilateral) apresenta-se como um falso tumor (Figura 9). Aqui, como nas pneumonias, a presença de aerobroncograma é um grande indicativo da natureza não tumoral da lesão. Além disso, outros sinais de descompensação cardíaca estão invariavelmente presentes.

Tumor evanescente (derrame pleural encistado durante a insuficiência cardíaca)

É clássica e conhecida a observação de tumor fantasma ou evanescente na insuficiência cardíaca, que corresponde a derrame pleural septado na pequena cissura. A descrição inicial de Stewart⁹ foi clara ao demonstrar em necrópsia a ausência de tumor pulmonar verdadeiro. É característica e bem comprovada a reversibilidade da lesão, desde que a insuficiência cardíaca seja tratada. Hoje, com a possibilidade de infusões venosas de diuréticos potentes, pode-se notar a limpeza radiológica até mesmo no decurso de um dia^{10,11}. O aspecto radiológico é variável, dependendo do volume de líquido septado e da localização deste acúmulo. Como citado, é encontrado geralmente à direita, na pequena cissura. Tende a ter contorno bem delimitado com a imagem perfeitamente esférica ou elíptica. O estudo com radiograma em perfil costuma esclarecer o caso, já que mostra a topografia da “massa” sobre a pequena cissura que, além disso, apresenta aspecto fusiforme. O decúbito lateral direito pode fazer desaparecer o “tumor”. Há tendência à recorrência da lesão sempre que acontecer descompensação cardíaca subsequente, o que pode ocorrer pela simples retirada da medicação, constituindo-se, nestes casos, num dos sinais mais precoces da insuficiência cardíaca. Além do aspecto do tumor sólido, pode-se observar também a simulação de lesão escavada (Figura 10). Quando existem evidências de líquido na grande cavidade pleural, o diagnóstico de tumor fantasma é muito facilitado.

Nem sempre o tumor fantasma localiza-se na pequena cissura podendo, mesmo, estar sediado à esquerda ou próximo ao mediastino. É bom lembrar aqui que outras causas de derrame pleural podem levar ao mesmo tipo de alteração, embora

o comum seja a relação com insuficiência cardíaca, que pode ser diagnosticada clínica ou radiologicamente.

Embolia com infarto pulmonar

Eventualmente pode ocorrer a confusão entre uma área de infarto pulmonar e um possível tumor maligno. Infarto pulmonar com imagem redonda é a apresentação mais comum como causa dessa confusão. Geralmente, o nódulo não é muito grande (<6cm de diâmetro) e está localizado na base pulmonar. Não há aerobroncograma no interior da condensação, o que é um dado negativo no diagnóstico diferencial. Quando a zona de infarto sofre processo de abscedação, tende a adquirir aspecto arredondado e escavado, o que simula câncer, ainda mais que as paredes da cavidade podem ser espessas e irregulares no seu contorno interno.

O quadro clínico pode ser um guia indicativo do acidente tromboembólico, mas hemoptise de pequena monta sem outros comemorativos pode ser um dado de maior confusão na diferença das duas entidades. O estudo com TC helicoidal ou ressonância magnética podem ser úteis nesses casos (Figura 11).

Aumento do tronco da artéria pulmonar

Em algumas situações, o aumento do tronco da artéria pulmonar causado por aneurisma, grande hipertensão pulmonar ou tumor de sua parede pode simular carcinoma brônquico^{12,13}. A TC com contraste venoso demonstra claramente a situação vascular (Figura 12). Se o estudo for helicoidal, a reconstrução espacial vascular poderá demonstrar detalhes anatômicos importantes. A arteriografia poderá ser útil.

Mais raramente, a tortuosidade da aorta pode mimetizar neoplasia de pulmão (Figura 13).

Outras causas de falsos tumores do pulmão

Numa miscelânea não classificada nos itens de infecção, granulomatoses e alterações vasculares, figura uma relação grande de causas. Todas elas concorrendo com pequena percentagem cada no universo dos falsos tumores do pulmão. Não devem, no entanto, ser esquecidas pois, às vezes, revelam-se como definidoras de casos que poderiam ser muito problemáticos em termos de esclarecimento diagnóstico, caso estas causas não tivessem sido lembradas.

A *seqüestração pulmonar intra-lobar* comumente revela-se como condensação (que pode ser nodular) no segmento 10 e, portanto, de localização basal e posterior. Pode ser inteiramente assintomática. Ocorre quase que em iguais proporções no pulmão direito e no esquerdo. O diagnóstico é comprovado pela

demonstração de nutrição arterial proveniente da aorta torácica ou abdominal. O exame utilizado com esta finalidade é a aortografia.

O *pseudotumor inflamatório* é uma denominação pouco esclarecedora para uma lesão de aspecto tumoral (arredondada) pulmonar de natureza controversa e com aspecto histológico muito variável^{14,15}. São tumores pós-inflamatórios, muitas vezes granulomas, com padrão celular misto, onde aparecem plasmócitos, linfócitos, histiócitos. São mais prevalentes em mulheres e um terço dos casos ocorre em crianças¹⁶. A confusão com tumor maligno ocorre muito mais em termos radiológicos, já que o estudo anátomo-patológico é bem distinto entre as duas entidades.

O *nódulo reumatóide* com sua típica necrose fibrinóide rodeada por células em paliçada pode, em algumas ocasiões, ocorrer em pleno parênquima pulmonar. Mais comumente, há vários nódulos em vez de apenas um, embora isto também possa ocorrer. A síndrome de Caplan é a associação de silicose e artrite reumatóide com nódulos pulmonares. O nódulo reumatóide pode ser pequeno ou atingir até 10cm de diâmetro. Pode cavitatar, o que aumenta a confusão com neoplasia maligna. Na maioria das vezes, a associação de um claro quadro clínico de artrite reumatóide com um ou vários nódulos pulmonares, sem nenhuma evidência clínica ou citológica de neoplasia, sem demonstração de crescimento radiológico, autoriza a expectativa atenta e armada do caso, sem necessidade de exames cruentos.

Hematoma pulmonar pós-traumático: traumatismo pulmonar fechado, muitas vezes de pequena intensidade, que nem deixa sinais cutâneos como equimose e muito menos fratura costal, pode originar hematoma pulmonar redondo. O trauma leva a súbita compressão do tecido pulmonar com movimento de cisalha, que provoca ruptura do parênquima, com laceração; o recolhimento elástico do pulmão gera a formação de uma cavidade onde será coletado o sangue extravasado dos vasos rotos nesse foco. É essa a origem da imagem redonda: é a coleção sangüínea, sob pressão, numa cavidade cística. Se o exame radiológico é feito logo a seguir ao trauma, observa-se área de consolidação mal definida, correspondendo à zona de contusão, mas após alguns dias, já é nítida a massa esférica de cerca de 4 a 6cm, bem delimitada. O processo de reabsorção do hematoma é lento e costuma demorar de muitas semanas a alguns meses. A história de tumoração pulmonar descoberta após trauma torácico não é suficiente para confirmar o diagnóstico de hematoma. De mais a mais, a presença

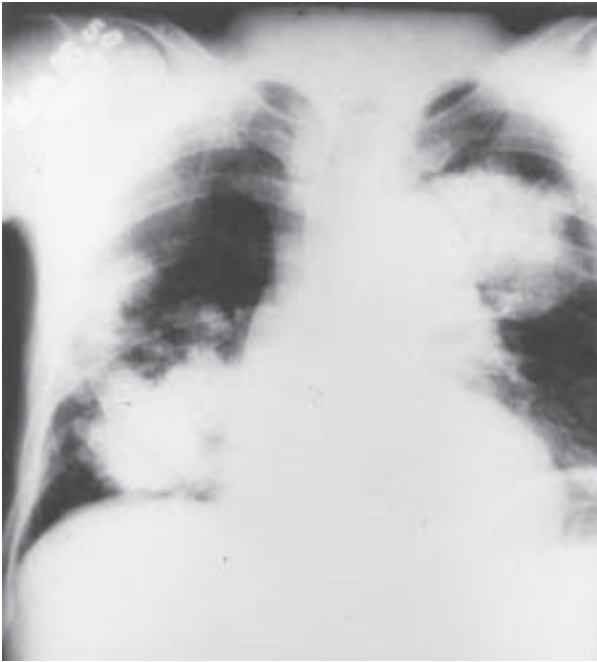


Figura 14 – Radiografia de tórax mostrando múltiplas condensações alveolares, mais notadamente no terço superior do hemitórax esquerdo e na base do pulmão direito. Notar a presença de aerobroncograma na lesão do terço superior esquerdo. Diagnóstico: carcinoma bronquíolo-alveolar.

de hemoptise (ocorre em 50% dos casos) também não é separadora dos dois diagnósticos. O estudo radiológico mais apurado (TC) geralmente não esclarece o caso, pois o máximo que pode adiantar, em alguns casos, diz respeito a pequena cavidade central e irregular. Muitas vezes, esses pacientes são levados à cirurgia¹⁷.

A *atelectasia redonda*^{18,19} é uma entidade rara e que pode desaparecer durante o ato cirúrgico para realização da biópsia. É de fisiopatologia complexa e muitas vezes está relacionada a espessamento pleural na asbestose.

A *impactação mucóide* no interior de grandes bronquiectasias apresenta-se geralmente como condensações tubuliformes, semelhando “dedos de luva”. Raramente, pode simular nódulo e prestar-se a confusão com câncer pulmonar.

A *amiloidose* pode, muito incomumente, provocar deposição amilóide pulmonar com a configuração de nódulo.

Artefatos são outra causa de falsos tumores do pulmão. Consideram-se aqui objetos ou artefatos estranhos ao organismo e que possam provocar densidades superpostas aos campos pulmonares. Um exemplo é a superposição de mecha de cabelo no ápice pulmonar. Por exagero, incluímos aqui tumorações de partes moles que se projetem sobre os pulmões; nestes casos, a posição em perfil dissocia a imagem e os conhecidos artifícios de fazer coincidir com a tumoração

um objeto ou substância radiopaca esclarecem o caso em definitivo.

Calcificação exuberante da articulação condroestrenal do primeiro arco costal também simula nódulo pulmonar passível de confusão com neoplasia. Nestes casos, a TC é suficiente para estabelecer o correto diagnóstico.

“Falsos falsos-tumores do pulmão”

Conforme vimos anteriormente, um grande recurso radiológico na separação de casos de natureza não neoplásica, de nódulos ou massas pulmonares é a constatação de aerobroncograma no interior da condensação. Tanto isto é verdade que é aconselhável procurar esse sinal por todos os meios: radiografia penetrada e TC. Em duas entidades, esse sinal é de extrema utilidade: as pneumonias e o edema pulmonar. No entanto, deve-se enfatizar que o encontro de aerobroncograma não é patognomônico de lesão benigna, pois dois tipos celulares de neoplasia maligna podem apresentá-lo e o fazem de forma característica e freqüente – o carcinoma bronquíolo-alveolar e o linfoma²⁰, que aqui chamamos de “falsos falsos-tumores” (Figura 14). Lembrar essas imitações é muito importante, pois retira a certeza tranqüilizadora da presença de aerobroncograma, como fazia supor parte da apresentação anterior.

Comentários finais

Cada vez que a possibilidade de neoplasia maligna esteja em pauta, são múltiplos e conhecidos os recursos diagnósticos que devem ser empregados. Estes poderiam ser invocados em nome de uma “Medicina por etapas”, hoje de todo ultrapassada e que poderia falsamente sugerir prudência, quando o necessário é eficácia. Assim, os métodos de diagnóstico devem ser utilizados de forma pronta e efetiva, sem retardamentos desnecessários.

Vale, no entanto, estudar as situações benignas supracitadas e os elementos que possam indicá-las para, nos casos pertinentes, poder optar por procedimentos que, embora menos invasivos, são igualmente eficazes. Fica a ressalva de que essa conduta só é adequada quando substanciada em dados concretos e relevantes e não esquecendo a atenta observação dos casos. Sempre que dúvidas persistirem, estão indicados exames invasivos para propiciar diagnóstico de certeza.

O problema dos falsos tumores de pulmão é basicamente de imagem. É a sugestão radiológica de tumor que encaminha a conduta diagnóstica posterior e suscita a necessidade de superar a dúvida cruel: *é ou não é um tumor maligno?* Outros dados clínicos (por

exemplo, quadro de infecção ou de insuficiência cardíaca, história de contusão torácica) podem indicar outro caminho, mas a suspeita radiológica sempre acaba dominando a cena, em vista da possibilidade de neoplasia oculta e que só se apresenta como achado radiológico. É extensamente conhecida a possibilidade de descoberta de neoplasia maligna pulmonar em radiografias de tórax feitas de rotina ou na vigência de qualquer outra situação (pré-operatório, por exemplo).

Neste contexto, a tomografia computadorizada tem papel relevante na configuração diagnóstica²¹, devendo ser realizada antes de qualquer procedimento invasivo. Tal método permite ampla abordagem da imagem em questão, possibilitando analisar detalhadamente sua densidade radiológica, áreas de necrose, contornos, limites, relação com outras estruturas torácicas, calcificação, aerobroncograma e presença de outros nódulos.

ATC helicoidal pode acrescentar outros subsídios à TC convencional, ao permitir a reconstrução espacial do tórax e o estudo das relações do nódulo/massa com vasos, brônquios, mediastino e parede torácica. Uma das suas mais importantes aplicações é o estudo de densidade do nódulo. O exame consiste na medida de densidade antes e 1, 2, 3 e 4 minutos após a administração de contraste venoso, através de bomba injetora, na velocidade de 2ml por minuto. Considerando um aumento de densidade superior a 20UH (unidades Hounsfield), a sensibilidade está entre 98% e 100%, a especificidade entre 73% e 77% e a acurácia entre 85% e 93%^{22,23}. Entretanto, esse protocolo (de Swensen) deve ser rigorosamente seguido para que os resultados sejam aplicáveis.

A ressonância magnética é mais um método útil na avaliação das lesões torácicas. São muitas as suas vantagens, incluindo a capacidade multiplanar e a não utilização de radiação ionizante. Mais recentemente, com a angiorressonância maiores informações podem ser obtidas, especialmente nas massas vasculares ou que se situam próximo aos grandes vasos²⁴.

Atualmente muita expectativa vem sendo criada com a tomografia por emissão de *positrons* (PET), exame que une as informações da Medicina Nuclear com a TC. A PET produz imagens tridimensionais e tomográficas da distribuição no organismo de radioisótopos emissores de *positrons*. Seu diferencial, em relação aos outros métodos utilizados em Medicina Nuclear, é a possibilidade de marcar substâncias que faz parte dos compostos orgânicos, permitindo, assim, estudos metabólicos do organismo²⁵.

Julgamos oportuno ressaltar, ainda, as escassas referências na literatura sobre o tema como um todo.

Nos livros-texto pneumológicos, internacionais e nacionais, são raras as discussões sobre falsos tumores. Frequentemente, tal assunto restringe-se, quase apenas, ao problema da distinção entre granulomas e nódulos malignos. Mais raramente, existem referências a pseudotumores inflamatórios, derrame pleural encistado e pneumonia redonda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wollschlager CM, Khan FA, Khan A. Utility of radiography and clinical features in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1987;8:398-404.
2. Sapienza JC, Jansen JM, Maeda TY, Tavares JLC, Cunha D. Tuberculoma do pulmão: estudo de casos operados. *J Pneumol* 1986;12(supl.):54.
3. Patz EF, Goodman PC. Pulmonary cryptococcosis. *J Thorac Imaging* 1992;7:51-5.
4. Hamper UM, Fishman EK, Khouri NF, Johus CJ, Wang KP, Siegelman SS. Typical and atypical manifestations of pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:928-36.
5. Kovanda KJ, Brisbois D, Vivario M, Boutefeu JM. Confrontations anatomocliniques – masses pulmonaires multiples et maladie de Wegener: diagnostic et traitement par anti-infectieux. *Rev Med Liège* 1991;46:382-94.
6. O'Neil KM, Jones DM, Lawson JM. Wegener's granulomatosis masquerading as pancreatic carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992;37:702-4.
7. Herrheiser G, Hinson HFW. An anatomical explication of the formation of butterfly shadows. *Thorax* 1954;9:198.
8. Fleischner FG. The butterfly pattern of acute pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1967;20:39-41.
9. Stewart HJ. Pleural effusion localized in an interlobar space – report of a case of heart failure together with autopsy. *Am Heart J* 1928;4:227-30.
10. Steele JM. A report of two cases of localized pleural effusion in heart failure. *Am Heart J* 1931;212-4.
11. Stein ID, Schewedel JB. Interlobar effusion in patients with heart disease. *Am Heart J* 1934;10:230-4.
12. Chung CW, Doherty JU, Kotler R, Finkelstein A, Dresdale A. Pulmonary artery aneurysm presenting as a lung mass. *Chest* 1995;108:1164-6.
13. Stephens MG, Levy JM. Left hilar mass without pulmonary disease – pulmonary artery aneurysm. *West J Med* 1990;152:93-4.
14. Egashira K, Hirakata K, Nakata H, Karvanami S, Mitsudomi T, Nakano S, Ohno M. CT and MRI

- manifestations of primary pulmonary plasmocytoma. Clin Imaging 1995;19:17-9.
15. Kushihashi T, Munechika H, Satou S, Ri K, Seino N, Ukisa R, Motoya H, Kurashita Y, Hishida T, Tanio N. CT findings of pulmonary inflammatory pseudotumours (plasma cell granulomas). Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1994;54:13-9.
 16. Lillington GA. Diagnóstico das doenças pulmonares: diagnóstico diferencial baseado em padrões radiográficos. Rio de Janeiro: Interlivros; 1989. 495 p.
 17. Errion AR, Hour VN, Kettering DL. Pulmonary hematoma due to blunt non penetrating thoracic trauma. Am Rev Respir Dis 1963;88:384-92.
 18. Miller WT Jr, Gupta PK, Grippi MA, Miller WT. Rounded atelectasis: diagnosis by fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 1992;8:617-20.
 19. Szydlowsky GW, Cohn HE, Steiner RM, Edie RN. Rounded atelectasis: a pulmonary pseudotumour. Ann Thorac Surg 1992;53:817-21.
 20. Gaeta M, Volta S, Barone M, Caruso R, Loria G, Pandolfo I, Minuloti A. Carcinoma bronchioloalveolare: quadri com tomografia computerizzata e correlazioni istologiche. Radiol Med 1994;87:427-34.
 21. Mitani M, Satoh K, Tachikawa H, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules by computerized statistical analysis using CT number. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1995;55:493-500.
 22. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. Radiology 1995;194:393-8.
 23. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. Radiology 1996;201:447-55.
 24. Sociedade Brasileira de Radiologia. Radiologia e diagnóstico por imagem: aparelho respiratório. Rio de Janeiro: Rubio; 2005. 282 p.
 25. Bombarda S, Soares Jr J, Terra Filho M. Estudo do metabolismo da glicose na tuberculose pulmonar ativa utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (18F-FDG PET). J Pneumol 2002;28(5):270-6. ■
-

Como uso antileucotrienos no tratamento da asma

Leukotriene-modifying drugs in asthma treatment

Hisbello S. Campos

RESUMO*Pulmão RJ 2005; 14(1): 43-9*

O tratamento antiinflamatório ocupa a primeira linha no manejo de todos os graus de asma. Entretanto, embora os corticosteróides sejam os mais potentes antiinflamatórios disponíveis, eles não suprimem todos os mediadores inflamatórios envolvidos na reação asmática. Os leucotrienos, grupo de mediadores lipídicos gerados pelo metabolismo do ácido araquidônico, têm importante papel na patogênese da asma. Eles são broncoconstritores, aumentam a hiper-responsividade brônquica, a produção de muco e o edema de mucosa. Estimulam também a proliferação de células musculares lisas e o recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas. Há evidências de que sua síntese ou liberação não sejam afetadas pela corticoterapia, o que faz com que fármacos que bloqueiem seus efeitos possam ser úteis. Foram demonstrados efeitos benéficos dos antileucotrienos no manejo de todos os estágios de gravidade da asma, havendo evidências de que, em determinados grupos de asmáticos, eles possam representar o tratamento adequado.

Descritores: asma, terapêutica, antagonista de leucotrienos.

ABSTRACT

Anti-inflammatory drug therapy is considered the first-line treatment in the management of all grades of asthma severity. Although corticosteroids are the most potent anti-inflammatory agent available, they do not suppress all inflammatory mediators involved in the asthmatic immune response. Leukotrienes, a group of lipid mediators generated from the metabolism of arachidonic acid, play an important role in the pathogenesis of asthma. They are bronchoconstrictors, increase bronchial hyperresponsiveness, mucus production and mucosal edema. They also enhance airway smooth muscle cell proliferation and eosinophil recruitment into the airways. There are evidences that their synthesis or release are not affected by corticosteroid administration what makes useful to have drugs able to block their effects. Beneficial effects of leukotriene-modifying drugs have been demonstrated in the management of all grades of asthma severity, and there is evidence that certain patient group may be particularly suitable for such therapy.

Keywords: asthma, therapeutics, leukotriene antagonists.

Introdução

Diversos fatores estão envolvidos na decisão do esquema medicamentoso a ser empregado no tratamento de um asmático. O primeiro compreende os mecanismos envolvidos na doença. O processo inflamatório único observado na asma é consequência de uma complexa interação entre todas as células presentes no pulmão e os diversos mediadores e

citocinas por elas produzidos, o que resulta na amplificação das respostas imunes aos antígenos inalados (hiper-responsividade brônquica) e leva à modificação da arquitetura brônquica (remodelamento), o que pode levar à cronicidade dos sintomas e disfunções. O segundo fator é representado pelo conhecimento existente sobre os mecanismos de ação e efetividade das opções terapêuticas. Atualmente, há

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro – RJ.

Artigo recebido para publicação no dia 21/12/2004 e aceito no dia 15/01/2005, após revisão.

unanimidade entre os consensos de que a associação do corticosteróide inalatório ao beta 2 agonista de longa duração é o esquema medicamentoso que possibilita melhores resultados. Mesmo assim, o controle da doença ainda é deficiente, o que, provavelmente, justifica-se pelos seguintes fatores: preço da medicação, corticosteroidofobia, desinformação, dentre outros. Infelizmente, na elaboração dos consensos são usados o conhecimento e a experiência de profissionais renomados, sendo que a opinião dos doentes e de suas famílias é relegada a segundo plano, particularmente a das crianças e adolescentes asmáticos. Talvez essa seja uma das razões pelas quais o controle da doença ainda é inadequado em parcela significativa desse grupo etário. É possível que a corticosteroidofobia, certamente indevida se os cuidados adequados forem tomados, e a via inalatória sejam dois fatores grandemente responsáveis pelos fracassos terapêuticos. Outro fator, extremamente importante, é a aceitação daquela forma de tratamento pelo usuário. Dessa forma, no tratamento da asma, um ponto importante na definição de esquemas terapêuticos é levar em consideração o que crianças e adolescentes consideram apropriado ou não, assim como usar uma "bombinha" na frente dos outros. Certamente, parte deles prefere tomar um comprimido ou uma solução que atinja os resultados desejados. Independentemente daquilo que sabemos sobre as vantagens da via inalatória, temos que trabalhar considerando a realidade de que os doentes preferem a via oral¹. Finalmente, outro ponto a ser considerado é a heterogeneidade da asma, o que torna difícil padronizar a terapêutica. Nesse contexto, os antagonistas de leucotrienos (ALT) são alternativas efetivas para transpor os obstáculos citados.

Os leucotrienos são importantes na patogenia da asma

As alterações histopatológicas características da asma são produto do comportamento anormal de todas as células presentes no trato respiratório. A ativação dos mastócitos leva à liberação de mediadores inflamatórios, citocinas, proteases e quimiocinas que amplificam o processo inflamatório, além de promoverem a síntese de leucotrienos cisteínicos, que agem diretamente sobre o músculo liso peribrônquico, aumentando seu tônus e causando obstrução ao fluxo aéreo². Os eosinófilos são considerados os principais responsáveis pela maior parte das anormalidades teciduais e funcionais características da asma. Ao serem ativados, liberam diversos mediadores inflamatórios potentes: proteína básica principal (PBP), proteína

catiônica eosinofílica (PCE), peroxidase eosinofílica (PE), citocinas inflamatórias (interleucinas (IL) 3, 4 e 5; fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α); fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), radicais reativos de oxigênio (RRO) e leucotrienos³. Os linfócitos T geram uma série de citocinas relevantes para a patogenia da asma e têm papel central na iniciação e na persistência da resposta inflamatória. Os macrófagos ativados contribuem para a patogênese da asma secretando uma ampla gama de mediadores inflamatórios, incluindo as IL-1 β , 6, 8 e 12, TNF- α e leucotrienos. Os neutrófilos também produzem uma série de mediadores inflamatórios, que incluem a IL-8, quimiocinas, RRO e leucotrienos, perpetuando a reação inflamatória. As células epiteliais⁴, as fibras musculares lisas⁵ e os fibroblastos⁶ também são fonte importante de mediadores inflamatórios, contribuindo para a patogênese da doença.

Dessa forma, depois de ativados, células epiteliais, mastócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e fibroblastos liberam um grande número de mediadores inflamatórios incluindo histamina, proteases, fatores de crescimento, citocinas e leucotrienos. Esse conjunto de substâncias leva ao broncoespasmo, à hiper-responsividade brônquica (HRB), à hipertrofia e à hiperplasia da musculatura lisa, deposição de colágeno sob a membrana basal, ao desnudamento epitelial, à fibrose subepitelial, à hipersecreção de muco, à ativação dos nervos sensoriais, entre outros, todos contribuindo para a fisiopatologia da asma. A seguir, será comentado o papel dos leucotrienos na patogênese dessa doença.

Os leucotrienos (LT) são mediadores lipídicos sintetizados a partir do ácido araquidônico (AA), um constituinte normal da camada fosfolipídica presente na maior parte das membranas biológicas. Os LT são divididos em 2 grupos: os ácidos dihidroxi, como o B₄ (LTB₄), potente quimiotático de neutrófilos, e os cisteínicos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), potentes quimiotáticos de eosinófilos e broncoconstrictores. Sua síntese é iniciada a partir de sinais biológicos (ativação de receptores, interação antígeno-anticorpo, alteração iônica no ambiente celular, aumento do cálcio intracelular, e frio, por exemplo) que ativam a fosfolipase A2 dando início ao metabolismo do AA. São gerados, então, um grupo de compostos farmacologicamente ativos, conhecidos como eicosanóides (prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e ácidos eicosatetraenóicos). O AA clivado da membrana celular interage com a proteína ativadora da 5 lipoxigenase (FLAP) e é metabolizado pela enzima 5-lipoxigenase (5-LO), gerando LT A₄, que é instável⁷ e

Quadro 1 - Efeitos dos leucotrienos na fisiopatologia da asma.

Leucotrienos	Tipo celular	Efeito
Cisteínicos (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄)	Músculo liso da via aérea	Proliferação / constrição
	Vaso sanguíneo da via aérea	Vazamento de plasma
	Glândula mucosa	Hipersecreção de muco
	Células inflamatórias	Quimiotaxia de eosinófilo
	Fibras nervosas	Liberação de acetilcolina
LTB ₄	Neutrófilos	Quimiotaxia e ativação

rapidamente convertido em LTC₄ ou LTB₄. Nos eosinófilos, mastócitos e macrófagos alveolares, o LTA₄ é transformado em LTC₄ pela adição de glutathione na posição C-6. A seguir, o LTC₄ é exportado para o espaço extracelular, onde é clivado, formando o LTD₄. Esse é então clivado pelas dipeptidases extracelulares dando origem ao LTE₄. Como todos os três contêm o aminoácido cisteína em sua molécula, são chamados de leucotrienos cisteínicos. Já nos neutrófilos e monócitos, o LTA₄ é convertido em LTB₄. A origem dos LT dentre as diferentes células do trato respiratório é variada. Eosinófilos e mastócitos geram essencialmente LT cisteínicos e pouco LTB₄. Monócitos e macrófagos secretam tanto o LTB₄ como os cisteínicos, enquanto os neutrófilos produzem principalmente o LTB₄. Os efeitos biológicos dos LT ocorrem através de seus receptores nas membranas celulares. No homem, foram identificados três tipos de receptores, embora deva haver mais⁸. Os LT não-cisteínicos (LTB₄) ativam os receptores BLT, enquanto os cisteínicos ativam os receptores cisteínicos 1 e 2 (CysLT₁ e CysLT₂). O primeiro deles parece ser o mais relevante na fisiopatologia da asma⁹. Os receptores BLT mediam, predominantemente, a quimiotaxia, ao passo que os receptores cisteínicos mediam a constrição do músculo liso da vasculatura pulmonar¹⁰.

A produção de LT está aumentada na asma, sendo 5 a 10 vezes maior que entre os não-asmáticos¹¹. Possivelmente, isso está relacionado à regulação positiva do RNA mensageiro para 5-LO e FLAP, induzida pelos níveis elevados de IL-5¹². As propriedades biológicas dos leucotrienos estão listadas no quadro 1. Os LT cisteínicos são broncoconstritores mil vezes mais potentes que a histamina¹³, mediam a HRB¹⁴, induzem a hipersecreção de muco¹⁵, comprometem a atividade mucociliar e aumentam a permeabilidade microvascular¹⁶. A ação do LTD₄ sobre seu receptor induz a proliferação de músculo liso¹⁷, efeito que pode ser bloqueado por antagonistas do receptor CysLT₁¹⁸.

Os antileucotrienos no tratamento da asma

A eficácia dos corticosteróides (CS) no tratamento da asma é incontestável. O espectro de ação antiinfla-

matória dos CS é amplo, dá-se em diferentes níveis e envolve múltiplos mecanismos. Estudos *in vivo* demonstraram que o uso de corticosteróides está associado à inibição de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e que pode promover a produção de

citocinas Th1 [interferon-gama (IFN- γ) e IL-12)]¹. Acredita-se que o efeito antiinflamatório dos CS esteja relacionado não só a sua ação inibitória na síntese de diversas citocinas [IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, e IL-13, fator de necrose tumoral- α , fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), proteína inflamatória de macrófago 1- α (MIP-1 α)]², como também de enzimas [(óxido nítrico-sintase³, ciclo-oxigenase⁴, fosfolipase A₂ (PLA₂)⁵ e endotelina 1⁶]. Os efeitos antiinflamatórios dos CS também ocorrem por meio de outros mecanismos: a) aumento da síntese de lipocortina-1, que tem efeito inibitório sobre a PLA₂, inibindo a produção de mediadores lipídicos²⁴; b) aumento da síntese do inibidor da protease de leucócito secretório (SLPI)⁷, que é a antiprotease predominante nas vias aéreas; c) inibição da transcrição de genes que codificam receptores que mediam a ação de substâncias inflamatórias (substância P, por exemplo)⁸; d) redução da sobrevivência de certas células inflamatórias, como o eosinófilo⁹; e) efeito inibitório direto sobre a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e selectina-E, por exemplo)¹⁰, importantes para a ampliação do processo inflamatório; f) efeito inibitório sobre a exudação plasmática nas vênulas pós-capilares nos locais da inflamação¹¹; g) redução no número de mastócitos na mucosa brônquica quando usado por longo prazo¹² e h) inibição da expressão aumentada de fatores inflamatórios no epitélio brônquico¹³. Entretanto, apesar de ampla, a ação dos CS não é capaz de suprimir todas as respostas inflamatórias da asma. Parte dos asmáticos, particularmente aqueles com formas mais graves da doença, mantêm-se sintomáticos e com provas de função respiratória comprometida¹⁴. Aparentemente, apesar de reduzirem a concentração de eosinófilos e de PCE nas vias aéreas de asmáticos graves, os CS não têm efeito sobre a quantidade de neutrófilos, fibrinogênio e IL-5¹⁵; seu efeito supressor sobre a produção de LT é limitado¹⁶. Dessa forma, como são mínimos ou inexistentes os efeitos dos CS sobre a síntese de LT, fica aberto um espaço para a inclusão de medicamentos que antagonizem os LT.

Os antileucotrienos (ALT) representam o único grupo de medicamentos realmente novo lançado no arsenal terapêutico da asma nas últimas décadas. Há diversos estudos demonstrando o valor benéfico dos ALT na prática clínica. Há quatro tipos de ALT: zafirlukast, montelukast, pranlukast e zileuton. Os três primeiros bloqueiam a ligação dos LT cisteínicos aos seus receptores (por isso também chamados de *antagonistas de receptores de leucotrienos*), enquanto o zileuton bloqueia a síntese dos LT, inibindo a 5-lipoxigenase¹⁷.

Na asma crônica persistente, o uso regular dos ALT melhora a função pulmonar, reduz significativamente a necessidade de beta 2 de alívio e os despertares noturnos em asmáticos leves a moderados¹⁸⁻¹⁹. Em asmáticos graves, que permanecem sintomáticos mesmo com altas doses de CS inalatórios, agregar um ALT reduz os sintomas e as crises de asma, assim como a necessidade de medicação de resgate ou de corticosteróide oral²⁰. O uso regular de antileucotrienos permite, também, reduzir a dose de CS inalatório necessária para manter o asmático controlado²¹.

Além do efeito antiinflamatório, os ALT também são broncodilatadores. A ação broncodilatadora desses fármacos indica que parte da obstrução das vias aéreas é causada pela produção dos LT durante a resposta inflamatória. O efeito broncodilatador é maior nos asmáticos com maior grau de broncoconstrição e sua magnitude é cerca da metade da atingida com os beta 2 agonistas. Os efeitos aditivos dos dois tipos de fármacos sugerem que eles tenham diferentes mecanismos de relaxamento brônquico, indicando que podem ser usados juntos no tratamento da broncoconstrição³⁵.

O papel benéfico dos ALT também é observado em determinadas situações particulares da asma. Por exemplo, na asma induzida por aspirina (AIA), situação presente em 3 a 8% dos asmáticos e que pode levar à morte²², o uso prévio de ALT previne as respostas fisiológicas à administração oral da aspirina²³. Outra situação é a asma induzida pelo exercício (AIE), situação presente em 70 a 80% dos asmáticos²⁴. Nesses doentes, assim como nas formas de asma induzida pela inalação de ar frio ou pela hiperventilação, o uso de ALT inibe a resposta broncoconstrictora²⁵. No tratamento da rinite, componente inseparável da asma na maior parte dos doentes, os ALT também têm valor.

O uso prático dos ALT

No quadro 2 são apresentadas situações nas quais o uso dos ALT deve ser considerado. Conforme comentado anteriormente, os corticosteróides constituem o que há de melhor para o tratamento da

asma, dentre as opções disponíveis. No entanto, a corticosteroidofobia e o risco de efeitos indesejáveis não podem ser ignorados. Particularmente entre as crianças, em parte das vezes, a prescrição de um corticosteróide pode significar “não-tratamento”, mesmo que os responsáveis afirmem estar usando a medicação recomendada. Outro fator que deve ser considerado é a incapacidade que algumas pessoas têm de usar adequadamente a via inalatória para administração da medicação. Principalmente nos extremos etários ou na presença de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, é freqüente observar esse tipo de dificuldade. Nesse panorama, o emprego de ALT é uma opção que pode trazer bons resultados. Na população de asmáticos que têm sintomas apenas quando usam antiinflamatórios não esteroidais ou quando fazem exercício vigoroso e prolongado, principalmente entre aqueles que se sentem constrangidos em usar uma “bombinha” na frente dos outros, o uso de ALT costuma ser suficiente para mantê-los controlados.

Quadro 2 – Indicações dos antileucotrienos na prática clínica.

Asma leve a moderada (monoterapia opcional); Tratamento de co-morbidades (rinite alérgica, urticária); Broncoconstrição induzida por exercício; Asma induzida por aspirina; Na impossibilidade de uso da via inalatória; Agente poupador de corticosteróide (particularmente na asma grave); Corticosteroidofobia.
--

Os ALT disponíveis em nosso mercado são o Montelukast e o Zafirlukast, ambos aprovados para crianças a partir dos 5 anos de idade. O primeiro tem apresentações de 5 e de 10 mg (os de 5 mg têm a forma mastigável), sendo administrado uma vez ao dia, nas doses de 5 mg para aqueles com até 15 anos de idade e de 10 mg para os maiores que 15 anos. O Zafirlukast é apresentado em comprimidos de 10 e de 20 mg, sendo usado na dose de 20 mg duas vezes ao dia entre adultos e crianças com 12 anos ou mais. No tratamento de crianças de 5 a 11 anos de idade, deve-se usar 10 mg, duas vezes ao dia. O uso do ALT durante gravidez e a lactação deve ser ponderado, dado que sua segurança na gestação humana não foi estabelecida, além de ser excretado no leite materno humano.

As situações clínicas nas quais os ALT podem ser usados foram comentadas acima. Uma vez iniciados, critérios ou indicadores devem ser definidos para nortear sua manutenção ou suspensão. Uma opção é usar os sintomas usados para indicar sua prescrição; caso fique evidente seu papel reduzindo ou

controlando esses sintomas, devem ser mantidos. Uma dúvida habitual tem relação com o tempo de uso. Infelizmente, ainda não se sabe a resposta. Essa questão é válida para qualquer opção medicamentosa; qual o tempo ideal de uso do corticosteróide? Meses? Anos? Por toda a vida? Segundo estudos de coorte bem conduzidos, um asmático grave será sempre um asmático grave, independentemente da resposta ao tratamento recebido. Para alguns, o controle da asma pode ser efetivo com determinado esquema terapêutico, enquanto os medicamentos estiverem sendo usados; sua suspensão implica recrudescimento dos sintomas. Para outros, períodos de meses ou poucos anos de tratamento são seguidos por controle total dos sintomas por longos espaços de tempo, ou mesmo por toda a vida. Um fator importante deve ser lembrado em qualquer tratamento prolongado: a vontade do doente. É improvável que alguém, assintomático por longo período, continue usando medicamentos com riscos potenciais e que representam despesas elevadas. Nem sempre é o médico que define o fim do tratamento; na maior parte das vezes, a decisão é do usuário.

Habitualmente, o ALT é bem tolerado, mas sua administração pode estar associada a cefaléias e distúrbios gastrintestinais. Esses sintomas geralmente são leves. Embora raros, foram descritos: erupções cutâneas, incluindo formação de bolhas; dispepsia, diarreia e cefaléia; reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema; edema dos membros inferiores; manchas roxas, distúrbios de sangramento; agranulocitose; alterações na função hepática, que se apresentam como perda de apetite, dor na região do fígado, coceira, cansaço, mal-estar e icterícia. Podem ocorrer elevações nas transaminases séricas durante o tratamento com ALT. Essas elevações, normalmente assintomáticas e transitórias, podem representar evidência precoce de hepatotoxicidade; muito raramente foram associadas a danos hepatocelulares mais graves e insuficiência hepática. De qualquer modo, se surgirem sinais de agressão hepática, o uso de ALT deve ser suspenso. ALT não estão recomendados para pacientes com dano hepático, incluindo cirrose hepática. Raramente, pode surgir eosinofilia sistêmica, algumas vezes com padrões clínicos de vasculite sistêmica, consistentes com a síndrome de Churg-Strauss, que pode envolver vários sistemas corpóreos, incluindo eritema por vasculite, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas ou neuropatia. É importante lembrar que esses eventos foram associados a reduções na terapia oral com esteróides, não tendo sido estabelecida relação causal com o uso de ALT.

Não há descrição de interações medicamentosas significativas dos ALT com outros medicamentos, exceto com o warfarin. O uso combinado de ambos pode causar aumento de aproximadamente 35% no tempo máximo de protrombina.

Conclusão

O tratamento antiinflamatório é o grande pilar terapêutico de todas as formas de asma. Embora os CS sejam os mais potentes antiinflamatórios disponíveis, eles não controlam todo o espectro das respostas imunes presentes na asma. Os LT são mediadores lipídicos importantes na patogenia da doença, principalmente os LT cisteínicos, que produzem broncoespasmo, HRB, proliferação de músculo liso peribrônquico, produção excessiva de muco, edema de mucosa e eosinofilia na via aérea. Como os CS não inibem a produção ou a liberação dos LT, parece lógico agregar ALT no esquema medicamentoso da asma. Diversos estudos clínicos revelaram o valor benéfico dos ALT no manejo de diversas formas clínicas da doença. Particularmente no controle da AIE e da AIA, assim como nas situações nas quais a via inalatória representa um obstáculo, os ALT podem ser considerados medicamentos de primeira linha.

Agradecimento

Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical feita nesse texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-52.
2. Shimizu Y, Scharfz LB. Mast cell involvement in asthma. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997;87-104.
3. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
4. Vignola AM, Chanez P, Siena L, Gagliardo R, Merendino AM, Bonsignore G, Bousquet J. Role of epithelial cells in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:355-7.
5. Ghaffar O, Hamid Q, Renzi PM, Allakhverdi Z, Molet S, Hogg JC, Shore SA, Luster AD, Lamkhioued B. Constitutive and cytokine-stimulated expression of eotaxin by human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1933-42.
6. Teran LM, Mochizuki M, Bartels J, Valencia EL, Nakajima T, Hirai K, Schroder JM. Th1- and Th2-type cytokines

- regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:777-86.
7. Woods JW, Evans JF, Ethier D, Scott S, Vickers PJ, Hearn L, Heibin JA, Charleson S, Singer II. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:1935-46.
 8. Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:985-98.
 9. Sarau HM, Ames RS, Chambers J, Ellis C, Elshourbagy N, Foley JJ, Schmidt DB, Muccitelli RM, Jenkins O, Murdock PR, Herrity NC, Halsey W, Sathe G, Muir AI, Nuthulaganti P, Dytko GM, Buckley PT, Wilson S, Bergsma DJ, Hay DW. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor. *Mol Pharmacol* 1999;56:657-63.
 10. Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takuwa Y, Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997;387:620-4
 11. Brunjzcel PL, Virchow JC Jr, Ribs S et al. Lack of increased numbers of low-density eosinophils in the circulation of asthmatic individuals. *Clin Exp Allergy* 1993;23:261-9.
 12. Salvi S, Semper A, Blomberg A, Holloway J, Jaffar Z, Papi A, Teran L, Polosa R, Kelly F, Sandstrom T, Holgate S, Frew A. Interleukin-5 production by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(5):984-91
 13. Kurosawa M, Yodonawa S, Tsukagoshi H, Miyachi Y. Inhibition by a novel peptide leukotriene receptor antagonist ONO-1078 of airway wall thickening and airway hyperresponsiveness to histamine induced by leukotriene C4 or leukotriene D4 in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* 1994;24:960-8.
 14. Hisada T, Salmon M, Nasuhara Y, Chung KF. Cysteinyl-leukotrienes partly mediate eotaxin-induced bronchial hyperresponsiveness and eosinophilia in IL-5 transgenic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:571-5.
 15. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1868-902.
 16. Ahmed T, Greenblatt DW, Birch S, Marchette B, Wanner A. Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm: role of slow reacting substance of anaphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:110-4.
 17. Hay DW. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111:355-455.
 18. Wang CG, Du T, Xu LJ, Martin JG. Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:413-7.
 19. Hamid QA. Effects of steroids in inflammation and cytokine gene expression in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:636-8.
 20. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-72.
 21. Robbins RA, Barnes PJ, Springall DR, Warren JB, Kwon OJ, Buttery LD, Wilson AJ, Geller DA, Polak JM. Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:209-18.
 22. Mitchell JA, Belvisi MG, Akarasereenont P, Robbins RA, Kwon OJ, Croxtall J, Barnes PJ, Vane JR. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1994;113:1008-14.
 23. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:159-68.
 24. Vittori E, Marini M, Fasoli A, de Franchis R, Mattoli S. Increased expression of endothelin in bronchial epithelial cells of asthmatic patients and effect of corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1320-5.
 25. Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1995;12:L601-6.
 26. Adcock IM, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown CR, Barnes PJ. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993;11:1-7.
 27. Owens GP, Hahn WE, Cohen JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991;11:4177-88.
 28. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991-5.
 29. Carnuccio R, Di Rosa M, Guerasio B, Iuvone T, Satebin L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. *Br J Pharmacol* 1987;90:443-5.
 30. Schleimer RP. Effects of glucocorticoids on inflammatory cells relevant to their therapeutic application in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:559-69.
 31. Kwon OJ, Jose PJ, Robbins RA, Schall TJ, Williams TJ, Barnes PJ. Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:488-96.

32. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
 33. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13:15-21.
 34. Yoss EB, Spannhake EW, Flynn JT, Fish JE, Peters SP. Arachidonic acid metabolism in normal human alveolar macrophages: stimulus specificity for mediator release and phospholipid metabolism, and pharmacologic modulation in vitro and in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;2:69-80.
 35. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
 36. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCOLATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:618-23.
 37. Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. *Thorax* 1997;52:523-7.
 38. Virchow JC, Hassall SM, Summerton I. Improved asthma control > 6 weeks with zafirlukast in patients on high dose inhaled corticosteroid. *Eur Respir J* 1997;10:437S.
 39. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid: The Tokio Joshi-Iwai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
 40. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96-103.
 41. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-6.
 42. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:660-5.
 43. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:931-5. ■
-

Genes + Fumo = DPOC

Genes + Smoking = COPD

Hisbello S. Campos

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(1): 50-8

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morte e de invalidez. Nela, há um processo inflamatório crônico que leva ao estreitamento fixo das pequenas vias aéreas e à destruição das paredes alveolares. Esse processo inflamatório particular envolve aumento no número de macrófagos alveolares, neutrófilos e linfócitos citotóxicos ativados e liberação de inúmeros mediadores inflamatórios, sendo amplificado por altos níveis de estresse oxidativo. Ao mesmo tempo, ocorre aumento da elastólise com a participação de diversas enzimas elastolíticas. A maior parte da inflamação e proteólise observadas na DPOC são uma amplificação da resposta inflamatória normal à fumaça do tabaco ou da madeira. Diferentes fatores, incluindo a predisposição genética e as infecções latentes estão envolvidas nos mecanismos moleculares e celulares anormais presentes na DPOC.

Descritores: doença pulmonar obstrutiva crônica, genética, tabagismo.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death and disability. In this disease, there is a chronic inflammation that leads to fixed narrowing of small airways and alveolar wall destruction. This particular inflammatory process involves increased numbers of alveolar macrophages, neutrophils and cytotoxic T-lymphocytes, and the release of multiple inflammatory mediators, and it is amplified by high level of oxidative stress. There is also increased elastolysis and evidence for involvement of several elastolytic enzymes. All this inflammation and proteolysis seen in COPD is an amplification of the normal inflammatory response to cigarette or wood smoke. Different factors, including genetic predisposition and latent infections are involved in the abnormal molecular and cellular mechanisms seen in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, genetics, smoking.

Introdução

Cada vez mais, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) vem sendo vista como um grande e crescente problema de Saúde Pública na maior parte do mundo, acometendo quase que igualmente homens e mulheres. A sigla DPOC inclui a bronquiolite obstrutiva crônica (BOC), com fibrose e obstrução das pequenas vias aéreas; o enfisema pulmonar, com alargamento dos espaços aéreos, destruição e perda da elasticidade do parênquima pulmonar, e

fechamento das pequenas vias, e a bronquite crônica, com hipersecreção de muco e não necessariamente limitação ao fluxo aéreo. A maior parte dos doentes tem as três condições patológicas, todas induzidas principalmente pelo fumo, mas podem diferir na proporção de cada uma delas¹. Doença grave, progressiva e incapacitante, compromete a qualidade de vida, limita seu portador e seus familiares, promove gastos elevados e mata. Uma vez instalada, evolui

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Local de realização: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: hisbello@globocom
Artigo recebido para publicação no dia 21/12/2004 e aceito no dia 11/02/2005, após revisão.

inexoravelmente com declínio acentuado da função pulmonar. As raras alternativas terapêuticas disponíveis têm pouco a oferecer e são de custo elevado, o que faz de sua prevenção primária o objetivo maior. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a sexta causa de morte e tornar-se-á a terceira em 2020². Os dois fatores que mais vêm colaborando para sua maior incidência são o envelhecimento da população e as altas taxas de sucesso da publicidade do cigarro.

De evolução insidiosa, tem o tabagismo como principal fator de risco, seguido por exposições ambientais a gases nocivos. Entretanto, apenas a minoria dos fumantes desenvolve DPOC clinicamente aparente, o que sugere que há diferenças na susceptibilidade individual aos efeitos do fumo e que fatores adicionais contribuem para o desenvolvimento da obstrução crônica ao fluxo aéreo. Nesse ponto, a predisposição genética parece ser o fator importante. Há evidências de uma relação dose-resposta entre a gravidade da doença pulmonar e a intensidade do fumo, mas apenas 15% da variabilidade da função pulmonar está relacionada ao fumo³. O fator genético mais importante para o desenvolvimento de enfisema é o alelo Z da α 1-antitripsina, que resulta em níveis plasmáticos dessa proteína em torno de 10 a 15% do produzido a partir do alelo normal M⁴. Entretanto, deficiência grave da α 1-antitripsina (α 1-AT) responde apenas por 1 a 2% dos casos de DPOC, além de haver grande variabilidade na função pulmonar entre fumantes e ex-fumantes com o mesmo genótipo Z⁵. Assim, devem coexistir outros fatores genéticos que predispõem para a DPOC. Diversos estudos demonstraram que a prevalência de DPOC é significativamente maior entre parentes dos casos índices do que entre controles⁶⁻⁸. Possivelmente, na maior parte das vezes, um genótipo favorável necessite da exposição ao fator ambiental (fumaça do tabaco, entre outras) para expressar o fenótipo da DPOC. Muitos genes candidatos vêm sendo estudados, mas os dados têm sido conflitantes. Nesse artigo, são revistos os fatores genéticos e o papel do fumo na gênese da DPOC.

Gen

A sigla DPOC engloba diferentes fenótipos, o que faz crer numa complexa interação entre genótipo e meio-ambiente. A fisiopatologia da DPOC envolve células inflamatórias, mediadores e estresse oxidativo, bem como alterações cardiovasculares. Na maior parte dos doentes, as alterações celulares e/ou funcionais são resultantes da interação entre fumo ou inalação de

gases nocivos e genes. Os estudos sobre a genética da DPOC procuram descobrir uma associação entre os genes candidatos e mecanismos patogênicos. As principais limitações dessa abordagem devem-se ao fato de que: 1) apenas genes conhecidos são avaliados; 2) é difícil parear doentes e controles; 3) as amostras são reduzidas e incluem doentes de diferentes etnias, o que prejudica a reprodutibilidade dos resultados. Outro obstáculo se deve ao fato de que os genes são considerados suspeitos com base em sua posição no cromossomo. Como a DPOC inicia-se tardiamente, os membros da família necessários para análise genética podem estar mortos.

De qualquer modo, da mesma maneira que a asma, aparentemente a DPOC é uma doença multigênica⁷. Também parece haver interação entre o fumo e a ativação de determinados genes⁸. Os cromossomos que vêm sendo implicados na DPOC estão nos cromossomos 2, 4, 6, 12, 16, 18, 20, 21 e 22^{9,10}. A diversidade entre os resultados publicados revela o valor dos obstáculos ligados a essa metodologia de estudo genético. Num estudo, a análise dos determinantes genéticos do VEF₁, da CVF e da razão VEF₁/CVF indica que os locais mais fortemente ligados ao VEF₁ e a CVF estejam próximos nos cromossomos 4, 6 e 21. O VEF₁ estaria mais influenciado pelo cromossomo 6, enquanto o 21 teria maior influência sobre a CVF⁹. Noutro estudo, a relação VEF₁/CVF estaria relacionada ao cromossomo 4 enquanto o VEF₁ e a CVF ao cromossomo 18¹⁰. Em outro, a relação VEF₁/CVF estaria relacionada aos cromossomos 1, 2q e 17, enquanto o VEF₁ estaria associado aos cromossomos 1 e 12¹¹.

A deficiência grave de α 1-AT é o único fator genético de risco comprovado para DPOC¹². Embora esteja estabelecido que a deficiência homocigótica de α 1-AT (fenótipo PiZZ) está associada a maior risco da doença, há dúvidas sobre o valor da forma heterocigótica (PiMZ)^{13,14}. Como apenas uma fração dos fumantes desenvolve DPOC¹⁵, é provável que eles tenham um genótipo diferente daqueles fumantes cuja evolução da função pulmonar é semelhante à dos não-fumantes. Aparentemente, a prevalência de alelos PiZ do gen da α 1-AT é diferente entre os fumantes que desenvolvem a doença e os que não têm DPOC¹⁶. Há indícios de que o genótipo PiMZ predisponha para a DPOC¹⁷. Revelando a complexidade do envolvimento genético na determinação da DPOC, há dados sugerindo outros polimorfismos genéticos predisponentes. Dessa forma, polimorfismos envolvendo metaloproteínas¹⁸ (família de pelo menos 20 enzimas proteolíticas que desempenham papel essencial no

remodelamento do tecido pulmonar), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)¹⁹, fatores protetores contra o estresse oxidativo²⁰, tipo sanguíneo²¹ e outros^{22,23} aparentemente estão associados ao desenvolvimento e à gravidade da DPOC entre os fumantes.

Possivelmente, a variedade genética está relacionada aos diferentes fenótipos da DPOC, localizados entre a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. As alterações anatomopatológicas características do enfisema – destruição dos septos alveolares, com ou sem fibrose; apoptose de células epiteliais e endoteliais, proteólise exagerada e estresse oxidativo – permitem supor que diferentes genes, além dos ligados à deficiência de α 1-AT, estejam implicados no seu desenvolvimento. É possível, também, que alguns portadores de DPOC com predominância do enfisema tenham deficiência intermediária de α 1-AT²⁴. Estudos sobre o tema indicam que a heterozigotidade da variante Z seja a principal causa da deficiência intermediária de α 1-AT, respondendo por 8% dos doentes. A homozigotidade PiZZ foi responsável por 1,9% dos doentes. No entanto, em mais que 90% dos portadores de DPOC, o genótipo é normal (PiMM) e os níveis de α 1-AT são normais²⁵. A gravidade do enfisema também pode ser resultado dos diferentes genótipos envolvidos na deficiência intermediária de α 1-AT^{26,27}. As outras alterações histopatológicas características do enfisema também podem representar alterações genóticas. Por exemplo, polimorfismos no gen promotor do TNF- α podem estar relacionados à apoptose da célula septal alveolar²⁸, enquanto que no gen das metaloproteínas 1, 12²⁹ e 9³⁰ podem estar relacionados à injúria pulmonar relacionada ao fumo. Finalmente, polimorfismos em outros genes, como o HMOX-1 (gen antioxidante)³¹, TIMP-2 (inibidores teciduais das metaloproteínas - MMP)³² também podem estar relacionados ao fenótipo enfisematoso. Os genes suspeitos pelo fenótipo da bronquite crônica, por sua vez, podem estar nos cromossomos 12p e 22³³.

A variabilidade na resposta broncodilatadora observada nos portadores de DPOC não está relacionada à intensidade do fumo, à atopia, à retirada da corticoterapia ou à progressão da doença³⁴. Logo, o genótipo dos respondedores pode ser diferente daquele dos não-respondedores. Dessa forma, vêm sendo procurados os genes responsáveis pela resposta broncodilatadora³⁵. Os locais suspeitos incluem os cromossomos 2q, 3q, 4p, 4q e 8p, mas ainda não está claro se polimorfismos nos genes do receptor β_2 influenciam a resposta.

No quadro 1, são sintetizadas as conclusões preliminares dos estudos sobre genética da DPOC.

Deve-se ressaltar que a pluralidade de apresentações da doença, dificultando a definição de fenótipos, aliada às diferenças étnicas entre os estudos, certamente está envolvida nos diversos resultados inconsistentes.

Quadro 1 – Genótipo da DPOC - Conclusões preliminares³⁶.

Na população geral, a heterozigotidade PiMZ pode responder por uma pequena parte dos doentes com DPOC, de modo equivalente à proporção de pessoas com DPOC que têm o genótipo raro e grave PiZZ.

Velocidade aumentada de declínio da função pulmonar é observada em portadores de DPOC PiMZ com história familiar de DPOC, sugerindo a participação de outros genes.

Foi relatada relação entre VEF₁, e/ou a razão VEF₁/CVF com diferentes locais do genoma (cromossomos 1, 2q, 4, 6, 8, 12p, 17, 28, 19 e 21).

Doentes com declínio rápido têm polimorfismos nos genes da MMP1 e MMP12.

Os alelos TNF- α -308-1 e TNF- α -308-2 estão significativamente associados com a presença de DPOC relacionado ao fumo.

Polimorfismos no gen promotor da IL-13 podem aumentar o risco de DPOC.

Polimorfismos nos genes antioxidantes GSTM1, GSTT1, GSTP1, HMOX-1 e mEPHX estão associados ao declínio rápido da função pulmonar na DPOC.

Polimorfismos no TIMP-2 estão associados com o desenvolvimento da DPOC.

A proporção de indivíduos com baixa atividade nata da mEPHX (homozigóticos) parece maior na população com DPOC, particularmente com enfisema.

No fenótipo da bronquite crônica, não está claro se mutações no CFTR estão associadas à DPOC. Os genes relacionados têm sido relatados no cromossomo 22.

Polimorfismo do Gly16 pode aumentar a susceptibilidade para DPOC, e o polimorfismo do Glu-27 β_2 -adrenoreceptor pode estar associado com a gravidade da DPOC em população chinesa.

A heterozigotidade na posição 27 pode ser protetora contra a velocidade aumentada de declínio da função pulmonar. Polimorfismos na posição 16 não contribuem para a velocidade de declínio da função pulmonar em fumantes de raça branca.

Fumo

Estudo multinacional procurando estimar a mortalidade atribuível ao fumo entre as pessoas com 30 anos ou mais, durante o ano de 2000, calculou que 4,83 milhões de mortes prematuras (3,84 milhões no sexo masculino e 1 milhão entre as mulheres) poderiam ter sido atribuídas ao tabagismo. Mais da metade (56%) delas ocorreu antes dos 70 anos de idade. Do total, 2,41 milhões ocorreram em países em desenvolvimento e 2,43 milhões em países industrializados. As doenças cardiovasculares (1,02 milhões - 42%) foram as principais causas de morte

nos países industrializados, seguidas pelo câncer de pulmão (520 mil - 21%) e pela DPOC (310 mil - 13%). Entre os países em desenvolvimento, as doenças cardiovasculares (670 mil mortes) e a DPOC (650 mil) lideraram o ranking, com 27%, seguidas pelo câncer de pulmão (330 mil - 14%)³⁷.

Indiscutivelmente, o fumo é um fator causal de doença respiratória, entre outras³⁸. Um estudo de coorte demonstrou que o tabagismo iniciado na infância é fator de risco de doenças obstrutivas na vida adulta e que, entre as mulheres, é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças pulmonares obstrutivas³⁹. Como já discutido anteriormente, parece ser necessária a predisposição genética para que o fumante desenvolva DPOC, o que ocorre em 15 a 20% dos fumantes. Num estudo visando determinar quais características do tabagismo estariam associadas ao risco de desenvolvimento da DPOC⁴⁰, constatou-se que o consumo de cigarros acima de 30 maços/ano e o score do "Teste de Fagerstrom para dependência da nicotina" estavam associados. Para cada ponto de aumento no resultado do teste, a probabilidade do fumante desenvolver DPOC aumentava em 11%. O tempo necessário de exposição ao fumo para o desenvolvimento da DPOC é variável e influenciado por diversos fatores, como a intensidade tabágica e a susceptibilidade individual. No estudo sobre a prevalência de DPOC entre adultos jovens (20-44 anos) de 16 países europeus feito recentemente⁴¹, foi estimado que 3,6% tinham DPOC⁴² (2,6% tinham bronquite crônica)⁴³ e demonstrada a associação entre o fumo e a doença.

A inalação da fumaça do tabaco induz inflamação neutrofílica em todo o trato respiratório⁴⁴. Embora a análise do lavado broncoalveolar (LBA) de fumantes revele quantidade aumentada de neutrófilos mesmo na ausência da DPOC⁴⁵, a inflamação neutrofílica está inversamente correlacionada com a função pulmonar⁴⁶. O paralelismo entre neutrofilia e fumo é marcante; 1) entre fumantes com neutrofilia persistente, fumar um único cigarro resulta em elevação aguda (em uma hora) da quantidade de neutrófilos⁴⁷; 2) quando grandes fumantes reduzem o número regular de cigarros fumados, o número de neutrófilos no LBA diminui⁴⁸; 3) há liberação de neutrófilos anormais pela medula óssea⁴⁹ e a concentração de neutrófilos aumenta também no sangue periférico⁵⁰, evidenciando o efeito sistêmico do tabagismo. Nos portadores de DPOC, a neutrofilia perdura mesmo após o abandono do vício tabágico. O estresse oxidativo, fator importante na patogenia da DPOC, resulta dos oxidantes presentes na fumaça do tabaco e dos radicais reativos de oxigênio

produzidos pela quantidade excessiva de células inflamatórias no pulmão^{51,52}. O estresse oxidativo potencializa a ação de fatores de transcrição, como o NF- κ B, levando à expressão de genes inflamatórios com conseqüente produção de citocinas que atraem neutrófilos para o pulmão. Mais ainda, a fumaça do tabaco reduz a quantidade de histona deacetilase⁵³, a qual, em condições normais, regula negativamente a transcrição de genes inflamatórios, potencializando os efeitos inflamatórios do fumo.

Outra célula envolvida na patogênese da DPOC cuja concentração está aumentada no LBA de fumantes com DPOC é o macrófago alveolar. O fumo, estimulando a liberação de metaloproteinases de matrix (MMPs), enzimas que destroem o parênquima pulmonar⁵⁴, contribui para essa ação lesiva dos macrófagos^{55,56}. Recentemente, as células T, especialmente os T_H1, vêm sendo vistas como partícipes importantes na patogênese da DPOC⁵⁷, restando por definir o papel do fumo sobre elas.

DPOC

A limitação ao fluxo aéreo que define a DPOC é o resultado da constante de tempo prolongada para esvaziar os pulmões, causada pelo aumento da resistência das pequenas vias aéreas e pelo aumento da complacência pulmonar como conseqüência da destruição enfisematosa. Essas lesões estão associadas com a resposta imune inflamatória crônica à inalação prolongada de gases e de partículas tóxicas. Outras alterações contribuem para a obstrução das pequenas vias, tais como a ruptura da barreira epitelial; mau funcionamento do sistema de limpeza mucociliar, que resulta na acumulação de muco na luz brônquica; infiltração por células inflamatórias e deposição de tecido conjuntivo na parede da via aérea; destruição dos bronquíolos respiratórios e das paredes alveolares. A destruição pulmonar observada no enfisema está associada à infiltração dos mesmos tipos de células inflamatórias encontradas nas vias aéreas. Enquanto o padrão centrilobular da lesão enfisematosa está mais fortemente relacionado ao fumo, o padrão panacinar está associado à deficiência de alfa 1 antitripsina⁵⁸. O processo de remodelamento e reparo das paredes das vias aéreas faz com que elas fiquem espessadas, reduz o calibre da luz brônquica e restringe o aumento normal do calibre produzido pela insuflação pulmonar. Todas as anormalidades teciduais e funcionais são progressivas e estão relacionadas à intensidade do fumo. Enquanto a queda normal da função pulmonar com o tempo situa-se em torno de 20 ml por ano no valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), nos

portadores de DPOC ela é próxima a 50 ml por ano⁵⁹. A redução progressiva do VEF₁ e a piora da doença com o tempo levam à dispnéia crescente com o esforço físico que, gradativamente, evolui para falência ventilatória. Os três principais fatores implicados nessa perda acelerada da função pulmonar são:

- 1) perda da elasticidade e destruição das ligações alveolares como resultado do enfisema, o que resulta no fechamento das pequenas vias aéreas durante a expiração;
- 2) estreitamento das vias aéreas como resultado da inflamação;
- 3) obstrução da luz brônquica por secreções mucosas.

Todos os três fatores interagem entre si e podem ser resultantes da inalação da fumaça do tabaco ou de agentes nocivos, mas a contribuição de cada um deles pode variar de pessoa para pessoa e depender do estágio de progressão da doença. O estreitamento das pequenas vias aéreas resulta do aumento da espessura das suas paredes com formação aumentada de folículos linfóides e deposição de colágeno em sua face externa, o que restringe sua abertura⁶⁰. A luz da pequena via aérea é reduzida pelo espessamento da mucosa que contém um exudato inflamatório, que aumenta com a progressão da doença. Uma característica marcante da DPOC grave é a presença de folículos linfóides compostos por linfócitos B cercados por linfócitos T, sugerindo uma resposta imune adquirida, possivelmente proveniente da colonização bacteriana⁶¹. Nesse ponto, o papel das infecções na patogênese da DPOC vem sendo objeto de estudos. As infecções virais ocupam local de destaque nas exacerbações da doença. Entretanto, dados recentes indicam que elas também contribuem para o desenvolvimento da doença^{62,63}. O processo de fibrose em torno da via aérea possivelmente reflete um processo de tentativa crônica de reparo do tecido comprometido pela inflamação. Medir a contribuição das lesões enfisematosas na obstrução ao fluxo aéreo é difícil já que os testes de função pulmonar refletem as áreas funcionantes dos pulmões. A contribuição da hipersecreção de muco na limitação ao fluxo aéreo ainda é incerta. Aparentemente, a maior quantidade de muco é um fator potencial de risco para o declínio acelerado da função pulmonar⁶⁴. Possivelmente, o mecanismo pelo qual a hipersecreção de muco contribui para a progressão da DPOC se deve ao risco elevado de exacerbações que acelera a perda da função respiratória. É provável que a hipersecreção crônica de muco reflita o processo inflamatório em torno das glândulas submucosas⁶⁵. A ação conjunta dos três fatores listados acima, estreitando as pequenas vias aéreas, leva à hiperinsuflação dos pulmões e conseqüente

dispnéia ao esforço e, eventualmente, mesmo em repouso. As pequenas vias aéreas têm importante papel na progressão da DPOC, havendo associação entre a gravidade da doença e a espessura das paredes das pequenas vias, que resulta da infiltração de células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos e linfócitos) e de mudanças estruturais (maior quantidade de músculo liso e fibrose sob o epitélio).

A DPOC, assim como a asma, é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas na qual diversas células e mediadores inflamatórios estão envolvidos. Ainda de modo semelhante com a asma, a relação entre o papel dessas células, a participação de fatores externos, como o fumo, e as alterações observadas na DPOC ainda não está esclarecida. Genes, fumaça de tabaco ou de madeira, neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, células epiteliais, células dendríticas e estresse oxidativo interagem participando da gênese dessa doença. Os neutrófilos ativados secretam elastase neutrofílica, catepsina G, proteinase-3 e MMP-8 e MMP-9, contribuindo para a destruição alveolar e produção de muco⁶⁶. Os macrófagos, ao serem ativados pela fumaça do tabaco, liberam mediadores inflamatórios (TNF- α , interleucina (IL) 8, quimiocinas CXCL, peptídeo quimiotático de monócitos (MCP)-1, leucotrieno (LT) B₄, e radicais reativos de oxigênio. Secretam, também, enzimas elastolíticas (MMP-2, MMP-9, MMP-12, catepsinas K, L e S)⁶⁷. Os linfócitos T, particularmente os CD8+, possivelmente causando citólise e apoptose das células epiteliais alveolares⁶⁸ participam do dano pulmonar. Os eosinófilos, sob a ação da elastase neutrofílica, degranulam liberando enzimas líticas⁶⁹. As células dendríticas, de papel central na iniciação da resposta imune, ao serem ativadas pela fumaça do tabaco ou outros agentes nocivos inalados, ativam toda a rede celular levando às alterações da DPOC⁷⁰. As células epiteliais das vias aéreas e alveolares são ativadas pela fumaça do tabaco e liberam diversos mediadores inflamatórios: TNF- α , IL-1 β , fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e TGF- β (que induz a fibrose local), entre outros⁷¹. O estresse oxidativo, fenômeno importante na DPOC⁷², ocorre quando, através de mecanismos de defesa antioxidantes, radicais reativos de oxigênio (ROS) são produzidos e causam efeitos prejudiciais, como lesão de lipídeos, proteínas e DNA.

De um modo geral, na DPOC a resposta imune normal aos irritantes inalados é amplificada e isso leva ao declínio acentuado da função pulmonar ao longo do tempo. Essa amplificação pode ser resultado da produção aumentada de mediadores inflamatórios e enzimas líticas, ou de defeitos endógenos nos

mecanismos antiinflamatórios e antiproteases. Essa diferença na resposta imune pode ser explicada por polimorfismos nos genes que codificam citocinas, proteases, proteínas antiinflamatórias e antiproteases^{73,74}. É possível que outros fatores estejam envolvidos nessas diferenças, como infecção viral latente⁷⁵ e o comprometimento da ação da histona deacetilase (HDAC) nos macrófagos alveolares^{76,77}. De modo ainda não esclarecido, o processo inflamatório da DPOC tem mecanismos perpetuantes, uma vez que mesmo cessado o fator causal, fumo por exemplo, as reações inflamatórias anormais permanecem, particularmente na doença avançada⁷⁸.

Finalmente, alguns comentários devem ser feitos sobre a asma como um fator de risco para a DPOC. No plano teórico, são vistas como situações clínicas distintas. A definição de asma inclui hiper-responsividade brônquica (HRB), inflamação das vias aéreas e obstrução ao fluxo aéreo, que regride espontaneamente ou com o tratamento⁷⁹. A DPOC, por sua vez, é definida como uma doença inflamatória crônica e progressiva caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo não totalmente reversível⁸⁰. Enquanto a asma é mais freqüentemente diagnosticada na infância e associada com atopia, linfócito T_H2, LTC₄ e LTD₄, IL 3, IL 4, IL 5 e IL 13 e inflamação eosinofílica, a DPOC é usualmente diagnóstica após os 40 anos e está associada ao linfócito T_H1, IL 8, TNF- α , LTB₄ e à inflamação neutrofílica⁸¹⁻⁸³. No entanto, apesar dos aspectos moleculares, clínicos e fisiológicos serem distintos, ambas podem desenvolver características semelhantes ao longo do tempo^{82,83}. A rápida velocidade de declínio da função pulmonar, característica da DPOC, pode ser observada em asmáticos⁸⁴. A HRB, marca distintiva do asmático, foi documentada na DPOC⁸⁵. A reversibilidade da obstrução, característica distintiva da asma, pode ocorrer apenas parcialmente nas formas mais avançadas da doença⁸⁶. Embora o tipo e a causa da inflamação sejam diferentes nas duas doenças, assim como a extensão e as conseqüências do processo inflamatório, a superposição de muitos dos sinais e sintomas pode tornar difícil o diagnóstico diferencial, particularmente entre os mais velhos. Mais ainda, conforme demonstrado num estudo envolvendo mais que 3.000 pessoas, o diagnóstico de asma está significativamente associado a um maior risco de DPOC⁸⁷. O laço unindo as duas situações fica ainda mais forte quando considerado que estudos sobre a genética de ambas indicam que as regiões dos cromossomos responsáveis pelos fenótipos de ambas são próximas. Nas análises da interação gen/meio-ambiente há evidências de que há interação entre

tabagismo passivo e asma. Finalmente, os resultados de diversos estudos sobre um único gen candidato revelam associação significativa entre a asma e a DPOC⁸⁸.

Agradecimentos: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical desse texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
2. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
3. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:195-205.
4. Eriksson S. Studies in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand Suppl* 1965;432:1-85.
5. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989;111:982-91.
6. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1770-8.
7. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-40.
8. DeMeo DL, Celedón JC, Lange C, Reilly JJ, Chapman HA, et al. Genome-wide linkage of forced mid-expiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1294-301.
9. Joost O, Wilk JB, Cupples LA, Harmon M, Shearman AM, et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:795-9.
10. Wilk JB, DeStefano AL, Arnett DK, Rich SS, Djousse L, et al. A genome-wide scan of pulmonary function measures in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1528-33.
11. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:1229-39.
12. Falk GA, Briscoe WA. Alpha-1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1970;72:427-9.

13. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of alpha1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest* 2003;123:1435-40.
14. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
15. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121S-6S.
16. Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Pare PD. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:287-91.
17. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
18. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002;11: 569-76. Erratum in: *Hum Mol Genet*. 2003;12:803-4.
19. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:420-2.
20. He JQ, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:323-8.
21. Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA, Bryant S, Cohen BH. Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 1986;15:65-72.
22. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:957-61.
23. Poller W, Meisen C, Olek K. DNA polymorphisms of the alpha 1-antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 1990;20:1-7.
24. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986;89:370-3.
25. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, Pierce JA, Rao DC. Family study of alpha 1-antitrypsin deficiency: effects of cigarette smoking, measured genotype, and their interaction on pulmonary function and biochemical traits. *Genet Epidemiol* 1992;9:317-31.
26. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
27. Poller W, Meisen C, Olek K. DNA polymorphisms of the alpha 1-antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 1990;20:1-7.
28. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Watanabe R, Shino Y, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest* 2002;122:416-20.
29. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002;11: 569-76. Erratum in: *Hum Mol Genet* 2003;12:803-4.
30. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:116-9.
31. Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet* 2000;66:187-95. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2001;68:1542.
32. Ferrarotti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS, Porta R, et al. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Respir J* 2003;21:444-9.
33. Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ, Barth M, Senter JM, et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002;11:623-32.
34. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
35. Palmer LJ, Celedon JC, Chapman HA, Speizer FE, Weiss ST, Silverman EK. Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and post-bronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet*. 2003;12:1199-210. Erratum in: *Hum Mol Genet* 2003;12:2085.
36. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-40.
37. Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, O'Reilly KM, Bagloli CJ, et al. Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation

- and cancer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L981-91.
38. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control* 2004;13:388-95.
 39. Patel BD, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Khaw KT, et al. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 2004;59:682-6.
 40. Jimenez-Ruiz C, Miravittles M, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentration in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob Res* 2004;6:649-53.
 41. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
 42. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
 43. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al & European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
 44. Thompson A, Daughton D, Robbins R, Ghafouri M, Oehlerking M, Rennard S. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1527-37.
 45. Riise G, Ahlstedt S, Larsson S. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax* 1995;50:360-5.
 46. Stanescu D, Sanna A, Veriter C. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-71.
 47. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, Burdick MD, Kunkel SL, MacNee W. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte-conditioned medium from nonsmokers and smokers. *Eur Respir J* 1998;12:1065-72.
 48. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* 1989;321:924-8.
 49. Terashima T, Klut ME, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. Cigarette smoking causes sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in lung microvessels. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:171-7.
 50. Drost EM, Selby C, Bridgeman MM, NacNee W. Decreased leukocyte deformability after acute cigarette smoking in humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1277-83.
 51. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1175-7.
 52. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490-5.
 53. Ito K. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15:1110-2.
 54. Cawston T, Carrere S, Catterall J, Duggleby R, Elliott S, Shingleton B, et al. Matrix metalloproteinases and TIMPs: Properties and implications for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp* 2001;234:205-18.
 55. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan Chung K. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1355-60.
 56. Montaña M, Becceril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, González-Avila G. Matrix Metalloproteinases Activity in COPD Associated With Wood Smoke. *Chest* 2004;125:466-72.
 57. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Caramori G, Balbo P, Ioli F, et al. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31:893-902.
 58. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
 59. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
 60. Chu FSF, Utokaparch S, Butazu L et al. The nature of airway obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A874.
 61. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
 62. Matsuse T, Hayashi S, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of

- chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:177-84.
63. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52-7.
64. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
65. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-9.
66. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, Agusti AG. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:432-7.
67. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S29-32.
68. Takubo Y, Guerassimov A, Ghezzi H, Triantafillopoulos A, Bates JH, Hoidal JR, Cosio MG. Alpha1-antitrypsin determines the pattern of emphysema and function in tobacco smoke-exposed mice: parallels with human disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1596-603.
69. Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol* 1999;276:L28-34.
70. Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L, Becker CG, Siskind GW. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. II. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988;140:1823-9. Erratum in: *J Immunol* 1988;140:4413.
71. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002;3:22.
72. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429:195-207.
73. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:245-52.
74. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2:20-6.
75. Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, Donnelly L, Smith M, Wiggins J, Barnes PJ. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:602-9.
76. Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S71-5.
77. Ito K, Watanabe S, Kharitonov Hanazawa T, Adcock IM, Barnes PJ. Histone deacetylase activity and gene expression in COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:316S.
78. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koeter GH, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Chest* 2000;117:262S.
79. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication No. 97-4051 [cited 2004 Nov]. Available from: URL: <http://www.nhlbi.gov/guidelines/asthma>.
80. World Health Organization. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. [cited 2004 Dez]. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com>
81. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
82. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
83. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34.
84. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171-9.
85. Xu X, Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-4.
86. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
87. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
- 88 - Meyers DA, Larj MJ, Lange L. Genetics of asthma and COPD. Similar results for different phenotypes. *Chest* 2004;126:105S-110S. ■

Infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório em crianças

Respiratory Syncytial Virus Infections in children

Luciano Garcia Lourenção¹, João Batista Salomão Junior²,
Paula Rahal³, Fátima Pereira de Souza⁴, Dirce Maria Trevisan Zanetta⁵

Pulmão RJ 2005; 14(1): 59-68

RESUMO

As infecções respiratórias agudas são importante causa de morbimortalidade em pediatria em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento. As infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico pediátrico ambulatorial e hospitalar e, em torno de 90% dessas infecções são relacionadas com agentes virais. O vírus sincicial respiratório (VSR) possui distribuição mundial e constitui a causa mais comum de pneumonia viral em crianças com menos de 5 anos de idade. A bronquiolite ou a pneumonia grave têm probabilidade elevada de ocorrência em lactantes com cerca de 6 semanas de idade, com incidência máxima aos 2 meses. A infecção pelo VSR em lactantes e crianças de mais idade resulta em infecção das vias respiratórias menos agressiva do que aquela observada em lactentes com menos de 6 meses de idade. No hemisfério setentrional, os surtos de infecção pelo VSR tendem a ter seu pico no inverno. Nas regiões tropicais, as epidemias pelo VSR iniciam-se no outono e vão até a primavera. A reinfecção é freqüente, porém os sintomas resultantes são mais leves, envolvendo as vias aéreas superiores. Nesta revisão são abordados aspectos importantes das infecções respiratórias por VSR relativos às características do VSR, imunidade, transmissão, epidemiologia, clínica e patologia, prevenção, tratamento, e mortalidade.

Descritores: vírus sincicial respiratório, infecções respiratórias, crianças.

ABSTRACT

The acute respiratory infections are an important cause of morbid mortality in pediatrics all over the world, particularly in developed countries. The respiratory infections are responsible for more than 25% of the whole pediatric medical assistance in medical centers and hospitals, and 90% of these infections are related to virus agents. The respiratory syncytial virus (RSV) is worldly distributed and recognized as the main pediatric pathogen of the respiratory treatment. It constitutes the commonest cause in pneumonia by virus in toddlers or infants. Bronchitis or pneumonia can frequently occur in six-week-old babies who are fed by the mother, with maxim incidence at two months old. The infection by RSV in babies and older children results in a less aggressive respiratory infection than that one observed in babies younger than six months old. In the northern hemisphere, the RSV the surges tend to have their peak in winter. In the tropical regions, the epidemics by RSV starts in the fall and goes to spring. The infection is frequent, however the resultant symptoms are lighter, involving the superior aerial ways. This summary covers important aspects of the respiratory infections for RSV related to the characteristics of RSV, immunity, transmission, epidemiology, clinical and pathology, prevention, treatment, and mortality.

Keywords: respiratory syncytial virus, respiratory tract infections, children.

1. Mestrando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

2. Doutorando, Serviço de Pneumologia Infantil do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

3. Doutora, Departamento de Biologia, Universidade Estadual Paulista – UNESP/IBILCE.

4. Pós-doutoranda, Departamento de Microbiologia, Universidade de São Paulo.

5. Doutora, Departamento de Epidemiologia e Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Local de realização: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 São Pedro 15090-000 São José do Rio Preto – SP.

Endereço para correspondência: Luciano Garcia Lourenção. Rua Joaquim Manoel Pires, 100 / 03 Jardim Pinheiros 15091-210 São José do Rio Preto - SP. Tel: (17) 3216-2405 / 9772-6552. E-mail: luciano_gl@ig.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 16/12/2004 e aceito no dia 09/02/2005, após revisão.

Introdução

As infecções respiratórias agudas são responsáveis por um elevado índice de atendimento médico pediátrico ambulatorial e hospitalar no mundo. Sendo, em sua maioria de etiologia viral, representam importante causa de morbimortalidade, principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade. O agente mais freqüentemente identificado nestas afecções é o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que apresenta distribuição mundial e circula, principalmente, nos meses de inverno¹⁻⁴.

Em adultos, o VSR se manifesta como uma gripe comum, mas nas crianças o vírus atinge as vias aéreas inferiores causando bronquiolite (sua mais clássica apresentação), pneumonia e broncopneumonia⁵. Em crianças com menos de cinco anos de idade, a infecção pelo VSR é a causa mais comum de pneumonia viral. Este vírus pode causar, ainda, pneumonia no indivíduo idoso ou em pacientes imunocomprometidos. A infecção grave pelo VSR tem um significativo impacto na função da via aérea e pode induzir ou exacerbar a resposta a uma provocação alérgica^{1,6-8}.

Características do Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

O VSR está classificado dentro do gênero *Pneumovirus* da família *Paramyxoviridae*. São vírus com tamanho médio de 120 a 300nm, de simetria helicoidal e morfologia esférica, cujo envelope é composto de uma bicamada lipídica derivada de membrana plasmática^{1,6-8}.

O genoma do VSR é composto por RNA de fita simples sense negativa, não segmentada, com cerca de 15.200 nucleotídeos. Possui um único RNA que codifica dez proteínas e é transcrito em mRNAs poliadenilados monocistrônicos^{1,6-8}.

Após a entrada do vírus na célula hospedeira, a RNA polimerase viral transcreve o RNA em múltiplos mRNAs que, após a tradução, originam as proteínas virais específicas. Das dez proteínas, três (N, P e L) estão associadas com o nucleocapsídeo, duas são não estruturais (NS1 e NS2) e cinco estão associadas com o envelope, três das quais (F, G e SH) são transmembrânicas de superfície e duas (M e M2) são proteínas de matriz⁹. A proteína F, em associação com a proteína G e SH, é responsável pela ligação do envelope do vírus à célula hospedeira¹⁰. Após a síntese das proteínas, o nucleocapsídeo helicoidal é montado, a proteína de matriz promove a interação com o envelope e o vírus é liberado por brotamento através da membrana celular⁶.

Os vírus VSR são classificados em dois grupos (A e B) com base na sua reatividade com anticorpos monoclonais. Os estudos de seqüência dos genes da

nucleoproteína N, da fosfoproteína P, da pequena hidrofóbica SH e da proteína de ligação G têm confirmado essa divisão e também identificado numerosas variantes ou linhagens dentro de cada grupo. O genótipo A está associado a uma maior severidade da doença^{8,11,12}.

A Proteína de Fusão F

A proteína F é muito conservada entre os membros da família *Paramyxoviridae*, com uma similaridade de aminoácidos maior que 87% e uma similaridade de nucleotídeos maior que 75%^{8,11,13}.

Essa proteína está envolvida na fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira e compreende um dímero conectado por pontes dissulfeto. É sintetizada como um precursor de 67kDa, denominado (F0), que é processado por clivagem proteolítica e produz duas subunidades (F1 e F2). A região hidrofóbica de fusão (F1) rica em glicina, que se insere na membrana celular alvo durante o processo de fusão, está localizada no amino terminal da subunidade F1. O segmento transmembrânico está próximo ao carboxi-terminal dessa subunidade. Adjacentes aos segmentos de fusão e transmembrânico estão duas regiões contendo repetições hidrofóbicas (HR), com seqüência sugestiva de estrutura do tipo *coiled-coil*. Estas regiões denominadas HR-N e HR-C, estão separadas por um domínio de 270 resíduos. Existem evidências de que as regiões HR-N e HR-C formam estruturas triméricas semelhantes a *hairpins* que promovem a junção da membrana viral e celular, facilitando a fusão e subsequente entrada do vírus na célula^{8,13,14}.

O complexo N/C foi analisado por cristalografia e sua estrutura foi determinada por raios-X com resolução de 2,3Å. A estrutura obtida mostrou grande similaridade com várias outras proteínas virais de fusão, incluindo a gp41 do HIV1. Como existem dados mostrando que a HR-C, do mesmo modo que a ga41 do HIV1, atua como um dominante negativo, impedindo a formação das estruturas finais de fusão, as estratégias para bloqueio da formação do *hairpin* podem ser aplicadas na inibição do VSR^{8,13,14}.

Imunidade

A resposta humoral desempenha importante papel na prevenção das doenças pelo VSR. A IgA secretora local protege contra a infecção das mucosas no trato respiratório superior e a IgG sérica protege parcialmente contra as infecções no trato respiratório inferior. Apesar disso, a proteção conferida por anticorpos não é total e as reinfeções pelo VSR ocorrem comumente durante a vida^{15,16}.

A resposta celular parece ter papel fundamental na recuperação das infecções, tendo em vista que indivíduos com comprometimento da imunidade celular, congênita ou adquirida, têm doenças de maior gravidade e excretam o vírus por tempo mais prolongado. Após infecção natural, crianças normais respondem com proliferação dos linfócitos citotóxicos específicos contra o VSR, o que sugere a estimulação das células T¹⁵.

Ambos os linfócitos T (CD4 e CD8) estão envolvidos na replicação do VSR durante a infecção. Os linfócitos citotóxicos tanto podem auxiliar na recuperação, como podem ser responsáveis por doença de maior gravidade. Em ratos, os linfócitos citotóxicos CD8 são responsáveis pela eliminação dos vírus nos pulmões, mas, paradoxalmente, parecem aumentar a gravidade dos sintomas. O mesmo se observa com os linfócitos T helper – CD4, que têm papel protetor e, ao mesmo tempo, podem aumentar a gravidade da doença. Existem dois tipos de linfócitos T helper (Th1 e Th2), que são responsáveis pela produção de diferentes citocinas: os linfócitos Th1 produzem principalmente interleucina 2 (IL-2), interferon gama e fator de necrose tumoral, enquanto os linfócitos Th2 produzem as interleucinas IL-4, IL-6 e IL-3. Acredita-se que a estimulação predominante de linfócitos Th2 possa estar associada à ocorrência de doença de maior gravidade¹⁵.

Transmissão

Desde que o VSR foi descoberto, tem sido especulado se ele é transmitido primariamente pelos núcleos das gotículas ou pelo contato direto com as mesmas. No entanto Hall *et al*¹⁷ demonstraram claramente que predomina a transmissão pelo contato. Participaram deste estudo crianças com infecção recente pelo VSR que produziam grande quantidade de secreção, internadas em berços com grades. Voluntários foram levados para dentro do quarto e distribuídos em três grupos. “Cuddlers” executaram os cuidados de rotina, pegaram as crianças no colo e brincaram com elas; “Touchers” tiveram contato prolongado com objetos no ambiente das crianças, as quais tinham sido fortemente contaminadas com secreções; “Sitters” sentaram-se bem próximo do berço das crianças, mas não tocaram em nada do ambiente do quarto. Nenhuma das 14 “sitters” desenvolveram infecção pelo RSV, mas 5 dos 7 “cuddlers” e 4 dos 10 “touchers” tornaram-se doentes¹⁷.

O VSR penetra no corpo humano através das membranas dos olhos, do nariz e da boca atingindo a mucosa respiratória. Após o período de incubação de

3 a 5 dias, surgem os sintomas. Lactentes e imunodeprimidos, quando infectados, eliminam grandes quantidades do VSR (mais de 10⁷/mL) nas secreções respiratórias (nasofaríngea e salivar) durante longo tempo, com detecção de vírus por mais de 21 dias em secreção de crianças hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior. Crianças previamente saudáveis que contraíram infecção pelo VSR eliminam o vírus por 7 a 10 dias e pacientes imunocomprometidos podem eliminar o vírus por semanas¹⁸. Em contraste, os adultos eliminam vírus por aproximadamente 4 a 5 dias¹⁹. O vírus sobrevive bem nos fômites tais como: roupas e aventais por mais de 45 minutos, conta-gotas, brinquedos, objetos sobre a mesa, estetoscópios e grade do berço por mais de 6 horas, nas luvas cirúrgicas por 1 hora e meia, em pijamas e lenços de papel por 45 minutos e na pele por mais de 20 minutos^{18,20}. Deste modo, os profissionais da saúde possuem numerosas oportunidades de se contaminar durante sua rotina diária e se eles não lavarem as mãos, o vírus pode ser transmitido pelo contato indireto a outras crianças. Além disso, infecção sintomática tem alta probabilidade de se desenvolver nos profissionais da saúde que tocam seus olhos e nariz com dedos contaminados²¹.

Os comunicantes de lactentes com doença causada pelo VSR (membros da equipe hospitalar, os pais ou cuidadores) quase sempre apresentam resfriados com febre e/ou faringite⁷. O VSR provoca infecções hospitalares em berçários e enfermarias pediátricas. A transmissão ocorre através do contato direto com secreções de pessoas infectadas pelo ato da tosse, por secreções das narinas ou por objetos contaminados⁷.

Recentemente, usando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR - polymerase chain reaction) para detecção de VSR-RNA, investigadores sugeriram que o VSR pode ser transmitido por distâncias consideráveis pelo ar. RNA foi encontrado em amostras de ar de aproximadamente 7 metros de distância de pacientes infectados que estavam hospitalizados há mais de sete dias. Entretanto, o resultado positivo da PCR não prova que o vírus infectante estava presente e parece prematuro usar tais dados para refutar a importância do contato direto na transmissão do VSR²¹.

Epidemiologia

As infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico domiciliar e ambulatorial em crianças menores de 6 anos de idade, no mundo, sendo 90% a 95% dessas infecções relacionadas com agentes virais^{1,2,4,5,19,20,22}.

O VSR constitui a causa mais comum de pneumonia viral em crianças com menos de 5 anos de idade, mas também pode causar pneumonia no indivíduo idoso ou pacientes imunocomprometidos. É importante lembrar que a bronquiolite ou a pneumonia grave têm probabilidade elevada de ocorrência em lactantes com cerca de 6 semanas de idade, com incidência máxima aos 2 meses. A infecção pelo VSR em lactantes e crianças de mais idade resulta em infecção das vias respiratórias menos agressiva do que aquela observada em lactentes com menos de 6 meses de idade^{1,2,4,5,19,20,22}.

O VSR propaga-se extensamente em crianças a cada inverno. Os surtos tendem a ter seu pico em fevereiro ou março no hemisfério setentrional. Nas regiões tropicais, as epidemias pelo VSR iniciam-se no outono e vão até a primavera. A reinfeção é freqüente, porém os sintomas resultantes são mais leves, envolvendo as vias aéreas superiores (resfriados)^{1,2,4,5,19,20,22}.

Nos Estados Unidos, dados do Center of Disease Control (CDC) sugerem que as infecções pelo VSR são responsáveis por aproximadamente 120.000 admissões hospitalares e por um número estimado de 4.500 mortes por ano, com 60% destas ocorrendo em crianças menores de 1 ano³.

O VSR pode ser isolado em cerca de 80% das crianças com menos de 6 meses de idade que sofrem de bronquiolite, e em cerca de 25% das que apresentam pneumonia. Aproximadamente 1% a 2% dessas crianças requer hospitalização, sendo que as crianças mais jovens apresentam quadros mais graves. Entretanto, não tem sido isolado em lactentes saudáveis^{1,2,4,5,19,20,22}.

Entre 1980 e 1996, a bronquiolite foi responsável por 1,65 milhão de hospitalizações nos EUA, com as taxas de hospitalização aumentando de 12,9 por 1.000 em 1980 para 31,2 por 1.000 em 1996²².

À parte da idade cronológica, um número adicional de fatores influencia a severidade da infecção pelo VSR. Crianças masculinas jovens apresentam doenças mais severas que as crianças femininas na mesma idade^{19,23}. Fatores ambientais como aglomerações e exposição passiva ao tabaco também estão associados com o desenvolvimento de doenças mais severas²³. Crianças que não tiveram aleitamento materno apresentam maior risco para infecções graves pelo VSR. É incerto, ainda, se o nível socioeconômico ou algum componente do leite materno tem alguma influência na gravidade da doença^{19,23}. Crianças com doenças cardíacas de base, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica e crianças prematuras ou com

imunodeficiências apresentam alto risco de infecção grave pelo VSR, evidenciado por altas taxas de admissão em unidades de tratamento intensivo e necessidade de ventilação mecânica^{19,21,23}. Em um estudo retrospectivo, multicêntrico, com análise de 1584 registros, crianças com infecção pelo VSR associada a cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores (3,4% e 3,5%, respectivamente) comparados com a taxa global de mortalidade de 1%. Além disso, na análise dos subgrupos, nas crianças com cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica as médias de suplementação de oxigênio e de dias de hospitalização eram significativamente maiores que em outras categorias de risco²³.

Existem poucos estudos prospectivos em crianças hospitalizadas para investigação etiológica de infecções agudas adquiridas na comunidade. Ao observar a Tabela 1, nota-se que, em alguns estudos realizados utilizando-se métodos de diagnósticos convencionais e sorológicos para diagnóstico de agentes etiológicos por aspirado de nasofaringe em crianças hospitalizadas houve identificação do agente etiológico, em média, em 61,5% dos casos, sendo de 25% a 35% dos casos para um agente bacteriano, de 25 a 35% para um agente viral, e em 20% a 30% dos casos a infecção foi mista. O agente viral encontrado com maior freqüência foi o VSR, que ocorreu, em média, em 38,5% dos pacientes com infecção viral, principalmente em lactentes e crianças jovens²⁴⁻³³.

Os sintomas mais comumente encontrados nas infecções pelo VSR são tosse, dificuldade respiratória, coriza e refluxo gastroesofágico. Menos da metade dos casos necessitam de oxigenoterapia e, em média, 7,3% necessitam de ventilação mecânica. O uso de antibióticos ocorre na maioria dos casos, sendo suspenso após o diagnóstico da infecção de etiologia viral. A evolução clínica geralmente é benigna, com um período médio de hospitalização de 13 dias e a letalidade de 0,67%²⁴⁻³³.

No início da década de 1980, o *Board on Science and Technology for International Development* (BOSTID) iniciou um programa para estudar a etiologia das infecções respiratórias em 12 países em desenvolvimento localizados na Ásia, África e América Latina³⁴. Os principais resultados e conclusões foram: a incidência de infecções respiratórias agudas e pneumonias e taxa de mortalidade por essas causas são mais elevadas em crianças com idade inferior a 18 meses; a mortalidade em crianças hospitalizadas variou de 3,2% a 15,8% dos casos; os vírus causam maior número de episódios de infecção respiratória aguda

Tabela 1 - Distribuição dos estudos realizados sobre infecção respiratória em crianças, segundo número de crianças, idade, clínica, método diagnóstico, porcentagem de infecção viral, porcentagem de infecção por VSR, cidade/país e local do estudo.

Referência	Nº Crianças	Idade	Clínica	Método	% Infecção viral	% Infecção por VSR	Cidade/País	Local Estudo
Straliotto MS, 2001 ²⁴	2337	Menores de 5 anos	Infecção do trato respiratório inferior	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	-	21	Porto Alegre RS, Brasil	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, Seção de Virologia, Laboratório Central
Juvén T et al, 2000 ²⁵	254	Menores de 17 anos	Sintomas de infecção respiratória aguda e infiltrado em raio-X de tórax compatível com pneumonia	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e cultura de células	62	29	Turku, Finlândia	Turku University Hospital
Vicente D et al, 2003 ²⁶	390	Menores de 5 anos	Infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e método por enzima de ligação comercial imunosolvente	95,1	59,1	Província de Gipuzkoa (norte da Espanha), San Sebastián (capital da província), Tolosa e Urola-Costa	Hospital público Donostia
Michelow IC et al, 2004 ²⁷	154	2 meses até 17 anos	Febre, taquipnéia, retração torácica, ausculta anormal e evidências radiológicas de infecção do trato respiratório inferior.	PCR, Cultura de células e imunofluorescência direta em amostras de sangue e fluido pleural	80	20	Dallas, Texas	Children's Medical Center
Bancalari MA et al, 1999 ²⁸	260	0 a 28 dias	Infecção respiratória aguda (tosse, dificuldade respiratória, coriza e refluxo)	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	58,5	57	Concepción, Paraguai	Unidade de Neonatologia do hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción
Noyola DE et al, 2004 ²⁹	265	Menores de 15 anos	Infecção do trato respiratório inferior Bronquiolite ou broncopneumonia	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	47,2	85,6	San Luis Potosí, México	Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Bdour S, 2001 ³⁰	271	Menores de 2 anos	Infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e imunofluorescência direta	50,36	25,46	Zarqa, Jordan Porto Alegre – RS, Brasil	Zarqa Government Hospital
Straliotto MS et al, 2002 ³¹	862	Menores de 5 anos	Infecção do trato respiratório inferior	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	36,6	26,2	São Paulo – SP, Brasil	Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Vieira SE et al, 2001 ³²	414	Menores de 15 anos	Febre ou infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta e cultura de células	57,7	41,8	Monroe County, New York e Davidson County, Tennessee	Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (HCUSP-SP)
Iwane MK et al, 2004 ³³	592	Menores de 5 anos		Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR	66	20		02 Hospitais em Monroe County e 03 Hospitais em Davidson County

do que as bactérias; o VSR é o agente viral mais freqüente; as bactérias mais freqüentes são o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*.

Um dos estudos integrantes desse programa, realizado na Argentina³⁵, analisou a etiologia de infecções do trato respiratório inferior em 1003 crianças com idade inferior a 5 anos, sendo 406 com pneumonia. Utilizando cultura e imunofluorescência de material da nasofaringe para vírus, e hemoculturas e cultura de líquido pleural para bactérias, houve identificação de vírus em 19,2% dos casos, bactérias em 12,8% e infecção mista em 2,7%. O VSR foi o agente viral identificado com maior freqüência, e o *Streptococcus pneumoniae*, o agente bacteriano. A taxa de mortalidade foi de 3,8% nos pacientes hospitalizados com pneumonia ou bronquiolite. Concluíram que o VSR é um agente importante em crianças hospitalizadas por doença respiratória grave, havendo um pico de ocorrência no outono, com extensão até o inverno.

Clínica e Patologia

O VSR multiplica-se nas células das vias aéreas superiores, onde causa um processo inflamatório, com destruição do epitélio, edema e aumento na produção de muco. Quando ocorre envolvimento das vias aéreas inferiores, além das alterações já descritas, ocorre com freqüência hiper-reatividade bronquiolar¹⁷.

A infecção mais comum causada pelo VSR é a do trato respiratório superior; tais infecções são caracterizadas por coriza, congestão nasal, tosse e febre¹⁵. Otite média aguda ocorre em um terço das crianças com doença pelo VSR; bactérias têm sido isolados da orelha média de crianças com infecção por VSR. Laringite também ocorre com a infecção pelo VSR, mas a bronquiolite e a pneumonia são as manifestações mais comuns na criança¹⁵.

Enquanto a maioria dos adolescentes e adultos apresenta doença leve com sintomas localizados nas vias aéreas superiores (rinorréia, tosse e febre baixa), nas crianças menores de dois anos de idade as infecções leves e assintomáticas são raras¹⁷.

Os sinais de envolvimento do trato respiratório superior comumente precedem por poucos dias (geralmente 2 a 3 dias) o acometimento do trato respiratório inferior, e a febre, quando presente, é baixa¹⁵.

A infecção do trato respiratório inferior é caracterizada por dispnéia, tiragem intercostal e subdiafragmática, dificuldade em sugar e cianose em casos graves. Na bronquiolite, os sibilos são audíveis com ou sem o estetoscópio, e a expiração prolongada e os estertores crepitantes são característicos. O aprisionamento de ar é responsável pela respiração

rápida (taquipnéia), pelo rebaixamento do fígado e baço, e pelo típico padrão radiográfico de hiperinsuflação, com infiltrado intersticial difuso e espessamento peribrônquico. Atelectasias segmentares, com resolução espontânea, são freqüentemente observadas, principalmente entre os prematuros^{15,17}.

Os casos de bronquiolite graves levam à insuficiência respiratória aguda com broncoespasmo grave, hipóxia moderada a grave e retenção de dióxido de carbono. Em crianças com doença grave, as complicações incluem hipertensão pulmonar e comprometimento cardiovascular requerendo drogas de suporte inotrópico¹⁵.

Crianças com pneumonia apresentam finas crepitações e padrão radiológico com acometimento alveolar, e consolidação segmentar ou lobar. Embora a superinfecção bacteriana seja rara em países desenvolvidos, ela é muito comum em países em desenvolvimento e a baixa condição social, a desnutrição, a convivência em ambientes aglomerados (dois ou mais indivíduos dividindo o mesmo quarto, freqüência a creches), baixo nível de escolaridade das mães e exposição à fumaça de cigarro no domicílio predispõem à maior gravidade da doença. Este fato explica em parte as altas taxas de mortalidade em nações em desenvolvimento¹⁵.

É comum a ocorrência de reinfeção tanto em crianças quanto em adultos. Embora as reinfeções em todos os grupos etários tendam a ser sintomáticas, a doença limita-se habitualmente às vias aéreas superiores, lembrando um resfriado comum⁷.

Tratamento

As infecções do trato respiratório inferior são usualmente auto-limitadas. Não existe tratamento eficaz para as infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR. O manejo nestas infecções é, principalmente, de suporte, com cuidados em relação à alimentação, hidratação e assistência ventilatória^{3,15,36,37}.

A maioria das crianças hospitalizadas com bronquiolite melhora rapidamente com a administração de oxigênio e a reposição de fluidos. O curso clínico da doença é variável, com resolução rápida de episódios agudos de angústia respiratória e taquipnéia, após fisioterapia respiratória ou espontaneamente. Muitas crianças estão aptas para receberem alta hospitalar após 48 – 72 horas, quando a inflamação provavelmente ainda está presente no pulmão. Todos estes achados sugerem que rolhas de muco têm uma grande importância na obstrução da via aérea. Portanto, os broncodilatadores e os corticóides que são muito efetivos na asma,

não apresentam o mesmo grau de eficácia na bronquiolite^{3,37,38}.

A terapia com antivirais, broncodilatadores, corticóides, vitamina A e imunoglobulinas tem sido objeto de um grande número de ensaios clínicos. Estes ensaios mostram resultados conflitantes e inconsistentes em pacientes com infecção pelo VSR em todo o mundo^{3,37,38}.

Assistência Ventilatória: em crianças portadoras de bronquiolite pelo VSR, o uso de oxigênio permanece ainda como o principal tratamento. Como estabelecido por Reynolds & Cook no princípio da década de 1960, o oxigênio é de importância vital na bronquiolite e não existem evidências de que qualquer outro tratamento seja útil^{39,42}. O fornecimento de concentrações inspiratórias de oxigênio de 28 a 35% geralmente corrige a hipoxemia^{15,39}.

Anti-virais: a ribavirina é um nucleosídeo sintético análogo e é a única droga antiviral licenciada para uso contra o VSR na forma inalatória. Os primeiros ensaios clínicos foram efetuados em 1980 em pacientes com infecções do trato respiratório inferior que não necessitaram de ventilação mecânica. Sua ação mostrava uma redução na gravidade (redução da necessidade de oxigênio e de ventilação mecânica) e duração da doença, bem como na quantidade de vírus nos pulmões. No entanto, estudos subseqüentes, mesmo em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, não conseguiram reproduzir estes efeitos. Apesar destes dados desencorajadores, a Acadêmica Americana de Pediatria recomenda que seu uso seja considerado no tratamento de alguns casos de bebês menores de 6 semanas de idade hospitalizados com doença muito grave, crianças com doenças de base e pacientes imunodeprimidos³⁹. Deste modo, a Ribavirina não deve ser usada como tratamento rotineiro em crianças ventiladas e não ventiladas com infecção pelo VSR^{3,36-39,43}.

Broncodilatadores: apesar de serem drogas de eficácia não comprovada, os broncodilatadores ainda são freqüentemente utilizados em pacientes com infecções virais do trato respiratório inferior. Entretanto, existem variações na resposta aos broncodilatadores, com resultados conflitantes na maioria dos ensaios clínicos dos pacientes portadores de bronquiolite^{3,36-38}. Em estudos de meta-análise publicados após 1995, os ensaios incluindo drogas broncodilatadoras (β_2 agonistas, epinefrina e brometo de ipatrópio) não revelaram efeitos benéficos duradouros em pacientes com bronquiolite aguda³⁹.

Corticóides: a eficácia dos corticóides tem sido avaliada em crianças com infecção do trato respiratório

inferior pelo VSR, com resultados desapontadores em pacientes com doença leve. O único artigo do nosso conhecimento com resultados favoráveis é o estudo recente de Van Woensel *et. al*¹⁸ que mostrou que os corticóides podem ser benéficos em pacientes com bronquiolite severa em ventilação mecânica, mas não apresentaram nenhum efeito em pacientes com pneumonia. Estes achados apóiam a idéia de que os corticóides podem ser benéficos em pacientes com doença de evolução grave e que a distinção das manifestações clínicas nas infecções virais do trato respiratório inferior (bronquiolite e pneumonia) são importantes para a escolha da estratégia de tratamento¹⁸. Com base nos dados atualmente disponíveis, os corticóides não estão indicados de modo generalizado no tratamento das infecções pelo VSR. Finalmente, é provável que os corticóides não previnam o broncoespasmo recorrente após a bronquiolite^{3,37,38,43}.

Antibióticos: o uso de antibióticos não tem qualquer influência no curso da infecção viral do trato respiratório inferior, apesar de serem prescritos com muita freqüência. Em uma época em que há um aumento importante da resistência bacteriana, o seu uso deve ser reduzido, pelo risco de superinfecção bacteriana nas crianças com infecções virais do trato respiratório inferior^{15,36,37}.

A ocorrência de infecção bacteriana (exceto para otite média) é baixa (2-10%) e, portanto, as crianças com VSR precisam ser cuidadosamente avaliadas antes do uso de antibióticos. Seu uso está limitado aos casos de otite média aguda, pneumonia lobar, evidência de septicemia e crianças imunodeprimidas¹⁸.

Vitamina A e Imunoglobulina: a gravidade da bronquiolite pelo VSR tem sido associada com baixos níveis séricos de retinol, mas ensaios clínicos em crianças hospitalizadas com bronquiolite pelo VSR têm mostrado que não há efeitos benéficos com a suplementação de vitamina A. Ensaios terapêuticos com infusão endovenosa de 1500 mg/kg de VSR-Imunoglobulina ou 100 mg/kg de VSR-Imunoglobulina inalada para as infecções do trato respiratório inferior pelo VSR também têm se mostrado ineficazes^{3,15,37,38}.

Prevenção

Uma vacina para o VSR é importante e necessária. O ideal seria uma vacina atenuada administrada ao nascimento ou logo após o mesmo. Entretanto, problemas como a insuficiente atenuação das cepas de VSR, sua termolabilidade e a necessidade da inclusão dos grupos A e B em cada vacina tem impedido os ensaios em crianças menores de 3 meses de idade¹⁵. Uma revisão sistemática recentemente

publicada mostrou efeitos não significantes das vacinas na prevenção da doença pelo VSR. A revisão incluiu cinco ensaios controlados na avaliação de vacinas em crianças soropositivas para o VSR³⁶.

Os resultados desapontadores no desenvolvimento de uma vacina eficaz têm forçado o desenvolvimento de pesquisas na prevenção do VSR focadas em outras estratégias. A imunização passiva com globulinas hiperimunes intravenosas contra o VSR tem se mostrado benéfica na prevenção de doença grave em crianças de alto risco. Entretanto, problemas práticos têm limitado seu uso e pesquisas avançam na direção do desenvolvimento de um anticorpo monoclonal IgG humanizado contra a proteína F do vírus sincicial respiratório (palivizumab). Um estudo controlado mostrou que injeções mensais com palivizumab reduzem em mais de 50% a admissão hospitalar pelo VSR em crianças de alto risco. Seu uso é bem tolerado e seguro. Vários relatos com experiências neste assunto têm confirmado os resultados do estudo, assim como o perfil de segurança do palivizumab. Contudo, mais estudos de custo e efetividade devem ser desenvolvidos antes do seu uso generalizado. Mesmo em países desenvolvidos, seu uso ainda é baixo em criança com risco de desenvolver doença severa pelo VSR^{15,36-38}.

A exposição ao fumo pode afetar a severidade da bronquiolite pelo VSR. Evitar a exposição ao fumo pode reduzir o risco de severidade em crianças^{18,39,40}.

As famílias de crianças de alto risco – portadoras de doenças cardíacas de base, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica e crianças prematuras ou com imunodeficiências – precisam ser instruídas quanto à importância da constante lavagem das mãos, proteger seus filhos contra a exposição ao fumo, evitar freqüentar grandes aglomerações e evitar permanência em creches durante as estações do ano de alta incidência de VSR e, ainda, limitar o contato individual com pessoas com sintomas de infecção de vias aéreas superiores^{18,40}.

Os surtos nosocomiais podem ser limitados pelo uso de jalecos, luvas, máscaras e adequada lavagem das mãos pelos cuidadores e profissionais da saúde^{1,6,40,41}.

Mortalidade

A mortalidade associada com a infecção primária pelo VSR em crianças previamente saudáveis é estimada em 0,005% a 0,020%. Em crianças hospitalizadas, a taxa de mortalidade é estimada entre 1 a 3%. Entretanto, taxas de mortalidade elevadas (superiores a 50%) tem sido observadas em crianças com anormalidades cardiopulmonares e imunodeprimidas^{3,22, 25-32}.

Conclusões

As doenças infecciosas são um grande problema de saúde pública. Tanto as incidências como os mecanismos de suscetibilidade aos diferentes agentes infecciosos que acometem a população brasileira, em particular as populações regionais, ainda são pouco conhecidas.

O agente viral que tem sido identificado com mais freqüência nas afecções respiratórias tem sido o vírus sincicial respiratório (VSR), principalmente em afecções mais graves em lactentes e crianças jovens. Tais questões motivam o aprofundamento do seu estudo, uma vez que o conhecimento desses processos permite a criação de estratégias efetivas de prevenção, controle e tratamento dessas doenças, evitando o uso abusivo de medicamentos e o conseqüente surgimento de microrganismos multi-resistentes às drogas, bem como a diminuição dos índices de morbimortalidade em crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos NTO, Ramanos MTV, Wigg MD. Introdução à virologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara; 2002.
2. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2): 247-52.
3. Kneyber MCJ, Moll HA, Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000;159(6):399-411.
4. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346(6):429-37.
5. Malhotra A, Krilov LR. Influenzae and respiratory syncytial virus. Update on infection, management, and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(2):353-72.
6. Levinson W & Jawetz E. Microbiologia médica e imunológica. 4a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
7. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg: microbiologia médica. 21a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2000.
8. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus – viral biology and the host response. *J Infec* 2002;45(1): 18-24.
9. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):430-9.
10. Langedijk JPM, Groot BL, Berendsen HJC, Van Oirschot T. Structural homology of the central conserved region of the attachment protein G of respiratory syncytial virus with the fourth subdomain of 55k Da tumor necrosis factor receptor. *Virology* 1998;243(2):293-302.

11. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;79(Pt9):2221-9.
12. Roca A, Loscertales MP, Quintó L, Pérez-Breña P, Vaz N, Alonso PL, Saiz JC. Genetic variability among group A and B respiratory syncytial viruses in Mozambique: identification of a new cluster of group B isolates. *J Gen Virol* 2001;82(Pt1):103-11.
13. Zhao X, Singh M, Malashkevich VN, Kim PS. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(26):14172-77.
14. Baker KA, Dutch RE, Lamb RA, Jardetzky TS. Structural basis for paramyxovirus-mediated membrane fusion. *Molr Cell* 1999;3(3):309-19.
15. Welliver RC. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Semin Perinatol* 1998;22(1):87-95.
16. Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 2001;56(3):79-90.
17. Hall CB, Jr Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99(1):100-3.
18. Van Woensel JBM, Van Aalderen WMC, Kimpem JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003;327(7405):36-40.
19. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus in children and adults. *J Infect* 2002;45(1):10-7.
20. Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Paediatr Resp Rev* 2003;4(1):21-7.
21. Kafetzis DA. Prophylaxis, therapy and prevention of viral respiratory infections. *Paediatr Resp Rev* 2004;5(Suppl A):185-89.
22. Ngai P, Bye MR. Bronchiolitis. *Pediatr Ann* 2002; 31(2): 90-7.
23. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2Supl):6-12.
24. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96(2):155-8.
25. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivanen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
26. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003;131(2):867-72.
27. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.
28. Bancalari MA, Martínez AA, Casanueva PC, Véliz CF, Quinteros SchA, Walker CB, et al. Etiología viral en la infección respiratoria aguda baja em recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 1999;70(3):201-7.
29. Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in México. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):118-23.
30. Bdour S. Respiratory syncytial virus subgroup A in hospitalized children in Zarqa, Jordan. *Ann Trop Paediatr* 2001;21(3):253-61.
31. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Etiologia viral das infecções agudas em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):283-91.
32. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001;43(3):124-31.
33. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113(6):1758-64.
34. Bale JR. Creation and research program to determine the etiology and e epidemiology of acute respiratory tract infection among children in developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl8):861-6.
35. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl8):889-98.
36. Van Woensel JB, Kimpem JL, Brand PL. Respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in children. Diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr* 2001;53(2):99-106.
37. Welliver RC. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):127-33.
38. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;1205-7.
39. Kimpem JL. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(3):323-8.

40. Goldman DA. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Infect Dis* 2001;7(2):249-53.
 41. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):119-26.
 42. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(4):298-302.
 43. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):590-6. ■
-

Citopatologia de tumores raros do pulmão e da parede torácica: relato de seis casos

Cytological characteristics of rare thoracic tumors: report of six cases

João Carlos Prolla¹, Ada R.S. Diehl²

Pulmão RJ 2005; 14(1): 69-74

RESUMO

Sob o ponto de vista citopatológico, existem três grandes tipos de tumores brônquicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de pequenas células, que correspondem em nossa experiência, a mais de 95% dos casos. Os demais tipos citológicos são muito raros, mas sua eventual ocorrência deve ser sempre buscada, pois seu comportamento biológico e respectivo tratamento costumam diferir e necessitam individualização. Neste trabalho, relatamos seis casos de tumores torácicos relativamente raros, com sua respectiva apresentação citopatológica: oncocitoma pulmonar, fibrossarcoma pulmonar, tumor de Askin, mieloma da parede torácica, envolvimento pleuro-pulmonar por linfoma de células T e metástase endobrônquica de carcinoma de endométrio.

Descritores: oncocitoma pulmonar, fibrossarcoma pulmonar, tumor de Askin, mieloma da parede torácica, envolvimento pleuro-pulmonar por linfoma de células T, metástase endobrônquica de carcinoma de endométrio.

ABSTRACT

Cytologically there are three main types of bronchogenic tumors: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and small cell carcinoma. In our experience they correspond to over 95% of the cases. Other cyto-histological types are rarer, but they must be recognized, because they have quite different clinical presentations and biological behavior, and they have diverse treatment modalities. In this paper, we present six cases of rare thoracic tumors, with their respective cytological characteristics: lung oncocytoma, lung fibrosarcoma, Askin's tumor, myelomatous tumor of thoracic wall, adult T cell leukemia/lymphoma with pleuro-pulmonary involvement, and endobronchial metastasis of endometrial carcinoma.

Keywords: lung oncocytoma, lung fibrosarcoma, Askin's tumor, Ewing sarcoma family of tumors, myelomatous tumor of thoracic wall, adult T cell leukemia/lymphoma with pleuro-pulmonary involvement, endobronchial metastasis of endometrial carcinoma.

Introdução

Sob o ponto de vista citopatológico, existem três grandes tipos de tumores brônquicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de pequenas células, que correspondem em nossa experiência, a mais de 95% dos casos. Os demais tipos

citológicos são muito raros, mas sua eventual ocorrência deve ser sempre buscada, pois seu comportamento biológico e respectivo tratamento costumam diferir e necessitam individualização.

O objetivo deste trabalho foi relatar uma série de seis tumores raros do pulmão e da parede torácica.

1. Professor Titular de Medicina Interna, UFRGS e Responsável pela Unidade de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Médica Citopatologista, Unidade de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Local de realização do estudo: Unidade de Citopatologia, Serviço de Patologia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: João Carlos Prolla. Rua Prof. Fernando Carneiro, 25 Três Figueiras 91330-100 Porto Alegre - RS. E-mail: jcprolla@yahoo.com

Artigo recebido para publicação no dia 27/01/2005 e aceito no dia 28/03/2005, após revisão.

Relato dos casos e considerações

Caso 1 – *Oncocitoma pulmonar*^{1,2}

Paciente do sexo masculino, de 72 anos de idade, com tumor de contornos bocelados, de 3,0cm de diâmetro, sem halo de infiltração.

Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) mostrou (figs. 1 e 2) muitas placas de células poligonais com abundante citoplasma finamente granular e núcleos redondos, com cromatina vesicular e nucléolo ostensivo. Nosso diagnóstico citológico foi de tumor benigno com características oncocíticas: tumor carcinóide oncocítico ou oncocitoma pulmonar. A histologia da peça cirúrgica, (figs. 3 e 4) mostrou grupos sólidos ou colunas paralelas de células oncocíticas, tais como descritas na citopatologia, com septos fibrosos escassos, ausência de necrose ou mitoses (fig. 3). Em grande aumento (fig. 4), as células demonstraram citoplasma muito eosinofílico e finamente granular, núcleos redondos e nucléolo ostensivo. Na imunohistoquímica, os cortes foram negativos para os marcadores neuroendócrinos: cromogranina e sinaptofisina, bem como para vimentina. Foram positivos para queratinas de baixo e alto peso molecular. Este padrão excluiu carcinóide oncocítico, levando ao diagnóstico de oncocitoma pulmonar ou adenoma de glândula mucosa com padrão oncocítico (tumor brônquico de tipo glândula salivar).

Este é o primeiro caso de oncocitoma do pulmão diagnosticado por PAAF, antes deste só encontramos referidos casos diagnosticados por escovado brônquico^{1,2}.

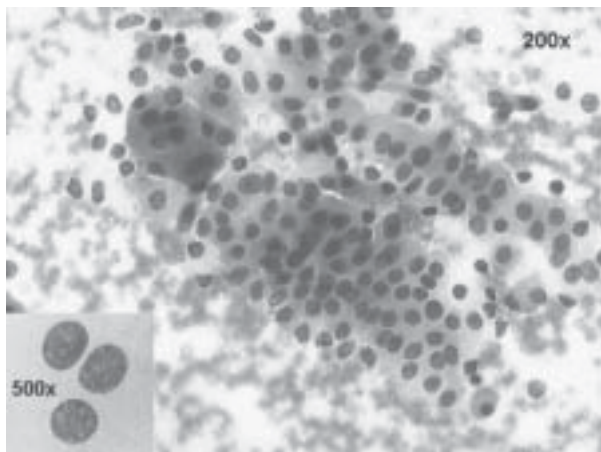


Figura 1 – Caso 1 – Citologia da PAAF mostrou muitas placas de células poligonais com abundante citoplasma finamente granular e núcleos redondos, com cromatina vesicular e nucléolo ostensivo. Coloração de M-G-G Aumento de 200x. Diagnóstico final: *Oncocitoma pulmonar*.

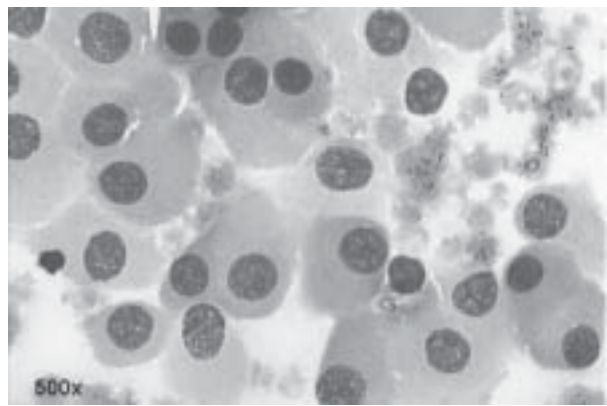


Figura 2 – Caso 1 – Citologia da PAAF mostrou muitas placas de células poligonais com abundante citoplasma finamente granular e núcleos redondos, com cromatina vesicular e nucléolo ostensivo. Coloração de M-G-G Aumento: 500x. Diagnóstico final: *Oncocitoma pulmonar*.

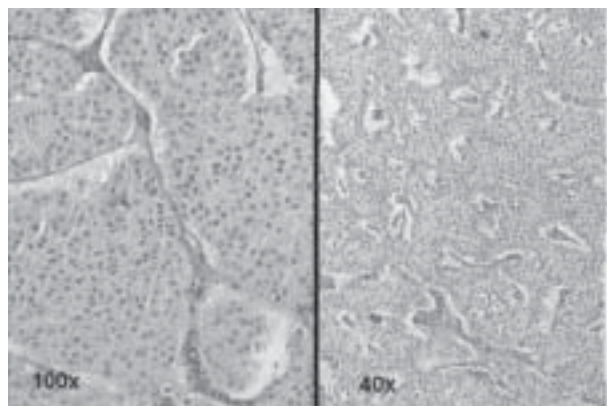


Figura 3 – Caso 1 - A histologia da peça cirúrgica, mostrou grupos sólidos ou colunas paralelas de células oncocíticas, com septos fibrosos escassos, ausência de necrose ou mitoses. Em grande aumento, as células demonstram citoplasma muito eosinofílico e finamente granular, núcleos redondos e nucléolo ostensivo. Coloração de H&E, aumentos de 100x e 40x. Diagnóstico final: *oncocitoma pulmonar*.

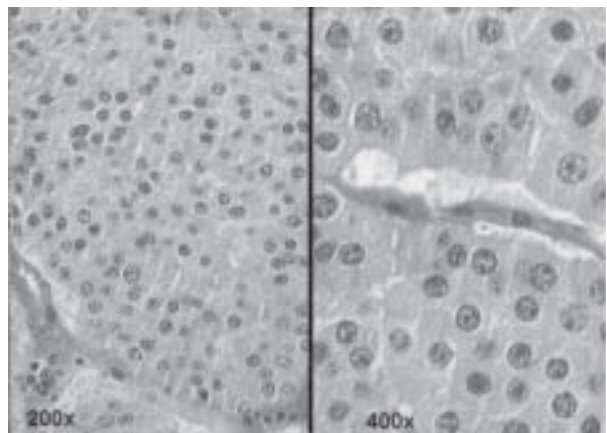


Figura 4 - Caso 1 - A histologia da peça cirúrgica, mostrou em grande aumento, as células com citoplasma muito eosinofílico e finamente granular, núcleos redondos e nucléolo ostensivo. Coloração de H&E, aumentos de 200x e 400x. Diagnóstico final: *oncocitoma pulmonar*.

Caso 2 – Fibrossarcoma pulmonar^{3,4}

Paciente do sexo feminino, com 47 anos de idade, com massa pulmonar à esquerda, com 7cm de maior diâmetro.

A PAAF do tumor revelou presença de células muito grandes, dispersas ou frouxamente agregadas e bastante anaplásicas, muitas delas fusiformes, com citoplasma uni ou bipolar, com núcleos alongados (em forma de charuto), de cromatina grosseira, nucléolos gigantes e de formas irregulares (figs. 5 e 6). Presença de mitoses e restos celulares. O diagnóstico citopatológico foi de

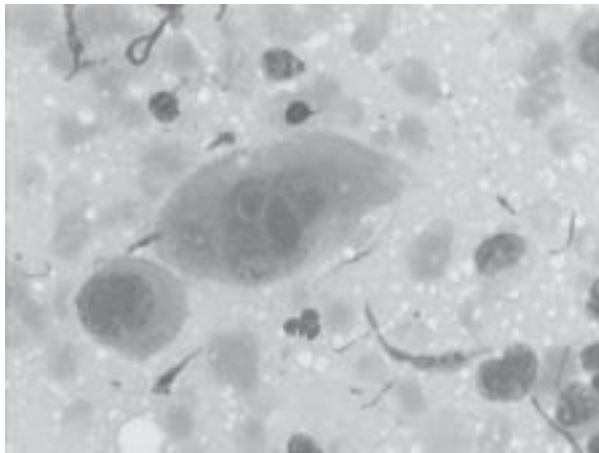


Figura 5 – Caso 2 - A PAAF do tumor revelou presença de células muito grandes, dispersas ou frouxamente agregadas e bastante anaplásicas, muitas delas fusiformes, com citoplasma uni ou bipolar, com núcleos alongados (em forma de charuto), de cromatina grosseira, nucléolos gigantes e de formas irregulares. Coloração de M_G-G 500x. Diagnóstico final: fibrossarcoma do pulmão.

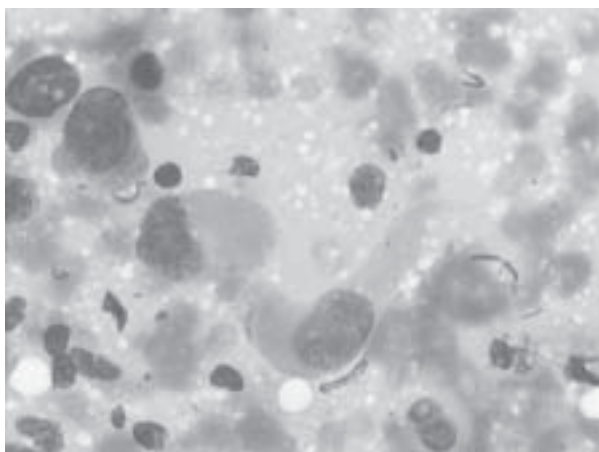


Figura 6 - Caso 2 - A PAAF do tumor revelou presença de células muito grandes, dispersas ou frouxamente agregadas e bastante anaplásicas, muitas delas fusiformes, com citoplasma uni ou bipolar, com núcleos alongados (em forma de charuto), de cromatina grosseira, nucléolos gigantes e de formas irregulares. Coloração de M-G-G 500x. Diagnóstico final: fibrossarcoma do pulmão.

sarcoma, predominantemente fusiforme, confirmado pelo estudo histopatológico convencional (fig. 7), com diagnóstico diferencial de sarcoma sinovial monofásico, leiomiossarcoma, angiossarcoma, neurofibrossarcoma. Na imuno-histoquímica, os cortes foram positivos unicamente para vimentina, e negativos para queratinas de baixo e alto peso molecular, desmina, proteína S-100, alfa-actina de músculo liso, CD31 e CD34.

Este é o segundo caso de fibrossarcoma primário do pulmão diagnosticado citologicamente por PAAF, antes deste só encontramos referido o caso de Logrono e cols³.

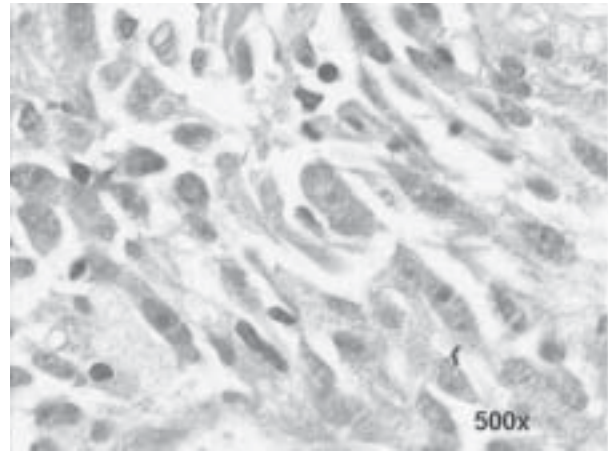


Figura 7 – Caso 2 – Histopatologia do tumor revelou presença de células muito grandes, dispersas ou frouxamente agregadas e bastante anaplásicas, muitas delas fusiformes, com citoplasma uni ou bipolar, com núcleos alongados (em forma de charuto), de cromatina grosseira, nucléolos gigantes. Coloração de H&E 500x. Diagnóstico final: fibrossarcoma do pulmão.

Caso 3 – Tumor de Askin^{5,6}

Paciente do sexo feminino, com 18 anos de idade, com massa tumescente na transição tóraco-abdominal, na goteira costovertebral à esquerda.

A citologia da PAAF (figs. 8 e 9), mostrou população celular homogênea, constituída por grande número de pequenas células redondas, a maioria dispersas ou frouxamente agregadas, com núcleo redondo hipercoreado, cromatina finamente granular e nucléolos pequenos ou ausentes e escasso anel periférico de citoplasma basofílico. Presença também de amoldamento nuclear, corpos apoptóticos, e artefatos de esmagamento celular. Esboços de formações em roseta (fig. 9), foram identificados. A histologia revelou um padrão de tipo sarcoma de Ewing/PNET. As rosetas identificadas não possuíam material fibrilar típicas do neuroblastoma. Na imunohistoquímica, os cortes foram positivos para enolase neurônio-específica e para vimentina, e negativos para

desmina, sinaptofisina e LCA. O padrão cito-histológico combinado com o padrão imunohistoquímico sugere o diagnóstico de tumor da família do sarcoma de Ewing (em inglês *Ewing sarcoma family of tumors – ESFT*).

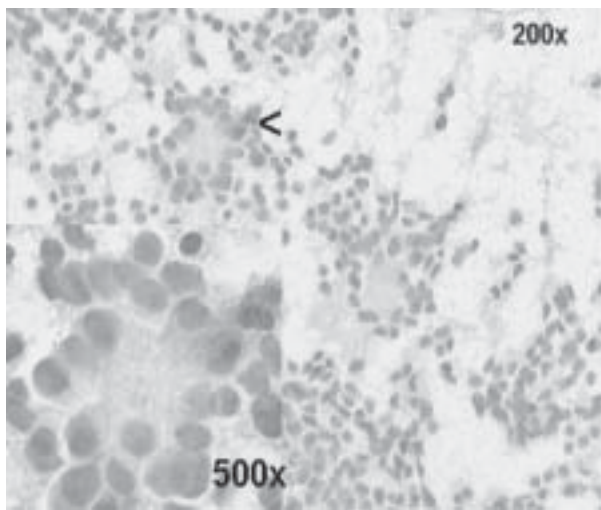


Figura 8 - Caso 3 - A citologia da PAAF mostrou população celular homogênea, constituída por grande número de pequenas células redondas, a maioria dispersas ou frouxamente agregadas, com núcleo redondo hiperconrado, cromatina finamente granular e nucléolos pequenos ou ausentes e escasso anel periférico de citoplasma basofílico. Presença também de amoldamento nuclear, corpos apoptóticos e artefatos de esmagamento celular. Esboços de formações em roseta foram identificados. Coloração de Papanicolaou, aumento de 200x e 500x. Diagnóstico final: Tumor de Askin.

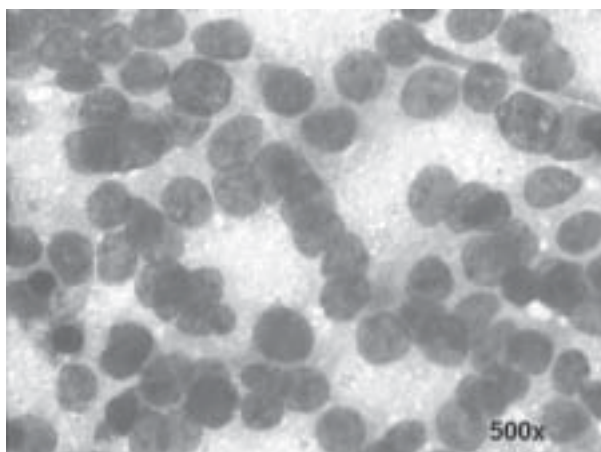


Figura 9 – Caso 3 - A citologia da PAAF mostrou população celular homogênea, constituída por grande número de pequenas células redondas, a maioria dispersas ou frouxamente agregadas, com núcleo redondo hiperconrado, cromatina finamente granular e nucléolos pequenos ou ausentes e escasso anel periférico de citoplasma basofílico. Presença também de amoldamento nuclear, corpos apoptóticos e artefatos de esmagamento celular. Esboços de formações em roseta foram identificados. Coloração de M-G-G, aumento de 500x. Diagnóstico final: Tumor de Askin.

Os tumores da família do sarcoma de Ewing incluem: sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico periférico primitivo, neuroepitelioma, sarcoma de Ewing atípico e tumor de Askin. Neste caso, a localização tóraco-abdominal, na goteira costovertebral, nos permite classificá-lo como tumor de Askin.

Caso 4 – Mieloma da parede torácica⁷

Paciente do sexo masculino, com 51 anos de idade, com tumor na parede lateral do hemitórax esquerdo, contígua com lesão osteolítica do arco costal adjacente (fig. 10).

A citologia da PAAF (figs. 11 e 12) mostrou grande número de células dispersas, muitas binucleadas, com



Figura 10 – Caso 4 – Tomografia do tórax, mostrando a massa na parede lateral esquerda, com expansão intratorácica e destruição parcial do arco costal. Diagnóstico final: Mieloma da parede torácica.

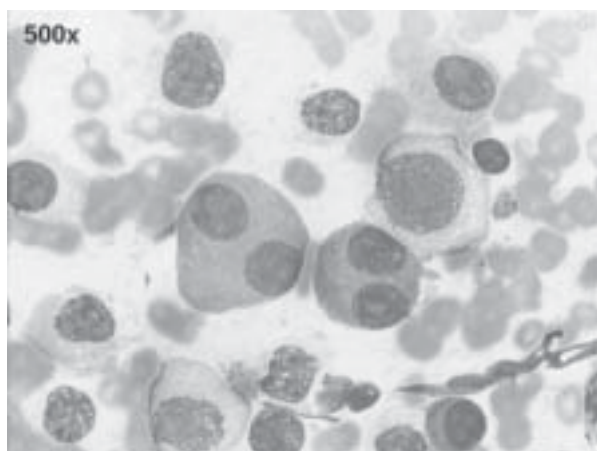


Fig 11 - Caso 4 – PAAF de massa da parede torácica. Presença de grande número de células dispersas, muitas binucleadas, com citoplasma denso basofílico e núcleo excêntrico, dotado de nucléolo muito ostensivo. Material corado pela técnica de M-G-G, aumento de 500x. Diagnóstico final: Mieloma da parede torácica.

citoplasma denso basofílico e núcleo excêntrico, dotado de nucléolo muito ostensivo. Muitas das células com área clara no citoplasma paranuclear. O quadro citológico foi considerado característico de mieloma. A histologia da peça cirúrgica confirmou esse diagnóstico. Na imuno-histoquímica, o único marcador positivo foi o das cadeias kappa, todos os outros marcadores de células hematopoiéticas e epiteliais foram negativos.

O mieloma é uma doença sistêmica que, ocasionalmente, apresenta-se como uma lesão localizada na costela. Quando essas lesões são solitárias, freqüentemente, o diagnóstico de mieloma não é considerado.

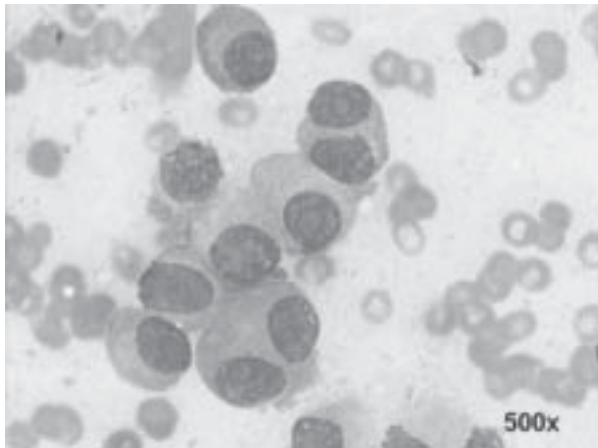


Fig 12 - Caso 4 – PAAF de massa da parede torácica. Presença de grande número de células dispersas, muitas binucleadas, com citoplasma denso basofílico e núcleo excêntrico, dotado de nucléolo muito ostensivo. Material corado pela técnica de M-G-C, aumento de 500x. Diagnóstico final: Mieloma da parede torácica.

Caso 5 - Metástase endobrônquica de carcinoma de endométrio⁸

Paciente do sexo feminino, com 57 anos de idade, com lesão vegetante na parede do brônquio principal esquerdo, investigada por hemoptise recente.

A citopatologia do escovado da lesão (figs. 13 e 14) revelou agregados celulares irregulares, densamente arranjados, com núcleos sobrepostos. Presença de arranjos pseudoglandulares. A cromatina nuclear era moderadamente hiper cromática e os núcleos tinham alguns nucléolos ostensivos. Nenhuma das células tinha cílios ou borda em escova. Os achados celulares foram considerados sugestivos de adenocarcinoma primário ou metastático. Um detalhado estudo clínico revelou um adenocarcinoma bem diferenciado do endométrio (padrão endometriíode). Os rins, o intestino grosso e a mama foram considerados isentos de neoplasia. Melanoma não foi encontrado em nenhum sítio.

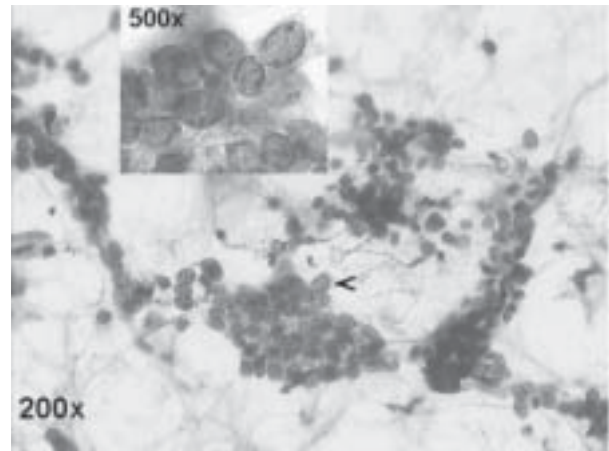


Figura 13 – Caso 5 - Escovado brônquico – Presença de grupos pseudoglandulares de células malignas, com arranjo irregular e núcleos ovalados com cromatina vesicular e raros nucléolos. Coloração de Papanicolaou, 200x. Diagnóstico final: Adenocarcinoma de endométrio, metástase endobrônquica.

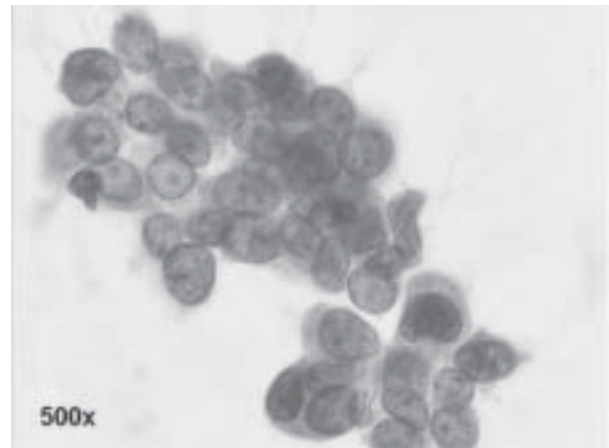


Figura 14 – Caso 5 - Escovado brônquico – Detalhe em grande aumento mostrando a morfologia celular: citoplasma escasso, núcleos muito aumentados, com nucléolo ostensivo, arranjo pseudoglandular, sugestivo de adenocarcinoma. Coloração de Papanicolaou, 500x. Diagnóstico final: Adenocarcinoma de endométrio, metástase endobrônquica.

Essa investigação excluiu pois 2/3 dos sítios primários relatados de metástases endobrônquicas. A localização endometrial é bastante rara com muito pequeno número de casos relatados e este é o primeiro caso diagnosticado por citologia do escovado brônquico.

Caso 6 – Linfoma maligno/leucemia de células T do adulto de localização pleuro-pulmonar^{9,10}

Paciente do sexo feminino com 49 anos de idade, com infiltrado micronodular difuso em ambos pulmões e com derrame pleural à direita.

Citologia do derrame pleural e da impressão da biópsia cirúrgica do pulmão (figs. 15 e 16), revelou grande número de linfoblastos com núcleos multi-

lobulados, com morfologia de células em flor (“flower cells”) e algumas com morfologia de células de Sezary. Na imuno-citoquímica, as células eram pan-T e CD4 positivas, sendo pan-B negativas. A investigação sorológica para HTLV1/2 foi negativa.

Não conhecemos nenhum outro caso de diagnóstico citológico de linfoma maligno/leucemia de células T do adulto de localização pleuro-pulmonar.

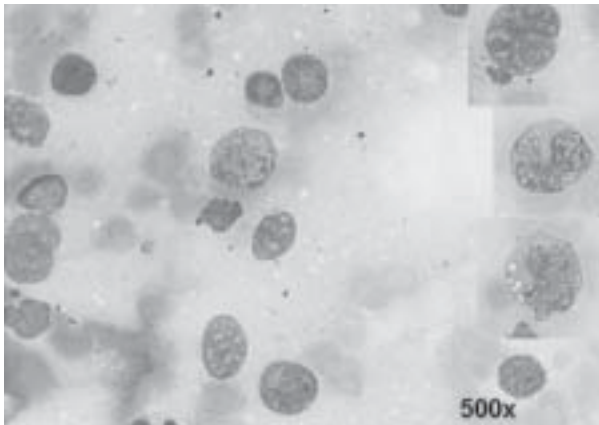


Figura 15 – Caso 6 - Citologia por “impressão” da biópsia pulmonar. Presença de muitas células linfóides multilobuladas, com morfologia de “células em flor”, material corado pela técnica de M-G-G, aumento de 500x. Diagnóstico final: Linfoma maligno de células T do adulto de localização pleuro-pulmonar.

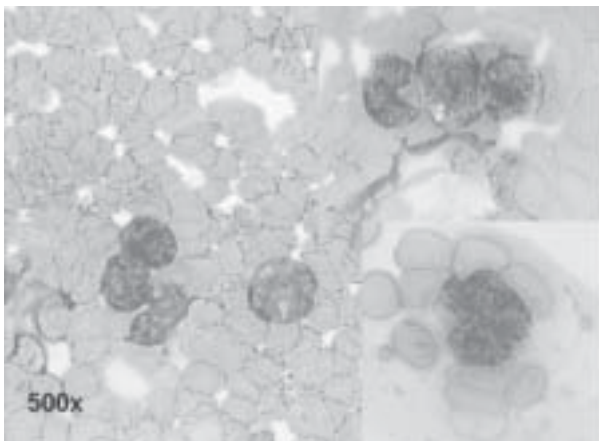


Figura 16 – Caso 6 - Citologia do sedimento do derrame pleural. Presença de muitas células linfóides multilobuladas, com morfologia de “células em flor”, material corado pela técnica de M-G-G, aumento de 500x. Diagnóstico final: Linfoma maligno de células T do adulto de localização pleuro-pulmonar.

Conclui-se que para o diagnóstico de tumores raros do pulmão e da parede torácica, um aliado importante do investigador são as técnicas de imunocitoquímica e imunohistoquímica, complementares ao diagnóstico histológico e citopatológico convencional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ogino S, al-Kaisi N, Abdul-Karim FW. Cytopathology of oncocytic carcinoid tumor of the lung mimicking granular cell tumor. A case report. *Acta Cytol* 2000; 44(2):247-50.
2. Kumar PV, Monabati A. Bronchial oncocytoma diagnosed by brushing cytology. *Acta Cytol* 1998;42(4):1056-7.
3. Logrono R, Filipowicz EA, Eyzaguirre EJ, Sawh RN. Diagnosis of primary fibrosarcoma of the lung by fine-needle aspiration and core biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(8):731-5.
4. Denisova OP, Guznov GI, Zalit Nlu. Primary fibrosarcoma of the lung. *Arkh Patol* 1981;43(10):45-8.
5. Horowitz ME, Malawar MM, Woo SY. Ewing's sarcoma family of tumors: ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 831-63.
6. Verrill MW, Judson IR, Harmer CL: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *J Clin Oncol* 1997;15(7):2611-21.
7. Palmer HE, Wilson CS, Bardales RH. Cytology and flow cytometry of malignant effusions of multiple myeloma. *Diagn Cytopathol* 2000;22(3):147-51.
8. Kiryu T, Hoshi H, Matsui E, Iwata H, Kokubo M, Shimokawa K, Kawaguchi S. Endotracheal/Endobronchial Metastases. *Chest* 2001;119:768-75.
9. Poiesz B, Dube D, Dube S: HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2000;342(13):930-6.
10. Ohtake N, Setoyama M, Fukumaru S, Kanzaki T. A case of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) with angiocentric and angiodestructive features. *J Dermatol* 1997;24(3):165-9. ■

Relato de caso

Tumor de Pancoast e carcinoma gástrico primários e sincrônicos

Synchronous primary Pancoast tumor and gastric cancer

Ricardo Luiz de Menezes Duarte¹,
Maria Hermínia Hansen de Almeida²,
Marcos Eduardo Machado Paschoal³

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(1): 75-8

Os autores descrevem um caso raro de tumores malignos, primários e sincrônicos de sítios pulmonar e gástrico, sendo o primeiro com apresentação clínico-radiológica de tumor de Pancoast. O uso de citoqueratinas foi utilizado para se certificar de que os tumores eram primários, excluindo-se, assim, neoplasia metastática pulmonar de etiologia gástrica. Os autores realizam breve revisão da literatura.

Descritores: síndrome de Pancoast, adenocarcinoma.

ABSTRACT

The authors describe a rare case of malignant tumors; primary, synchronous lung and stomach cancers; the former, a Pancoast tumor. The use of cytokeratins was used to make sure the tumors were primary, excluding lung metastasis of a stomach cancer. A brief review of the literature follows the description of the case.

Keywords: Pancoast's syndrome, adenocarcinoma.

Introdução

A síndrome de Pancoast consiste num conjunto de sinais e sintomas clínicos que inclui dor em ombro e no membro superior ipsilateral pelo comprometimento nervoso de C8-T2, síndrome de Horner (caracterizada por ptose, enofthalmia, miose e anidrose ipsilateral), atrofia e paresia dos músculos da mão. A principal causa de síndrome de Pancoast é por tumores

do *sulco pulmonar superior* (chamados de tumores de Pancoast). A causa mais comum de síndrome de Pancoast é o carcinoma broncogênico não-pequenas-células, geralmente escamoso, seguido do adenocarcinoma e carcinoma de grandes-células. Em algumas séries, o adenocarcinoma é o mais frequente¹⁻⁴. O carcinoma pulmonar de pequenas-células raramente está associado a essa síndrome. Os tumores de Pancoast

1. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica - Setor de Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico da rotina do Serviço de Clínica Médica do Hospital Central da Polícia Militar (HCPM). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

2. Médica-residente (R2) do Serviço de Clínica Médica do HCPM.

3. Doutor em Ciências pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF- UFRJ). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Trabalho realizado no Hospital Central da Polícia Militar e no Instituto de Doenças do Tórax (IDT) – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ).

Endereço para correspondência: Ricardo Luiz de Menezes Duarte. Divisão de Tisiologia e Pneumologia. Instituto de Doenças do Tórax. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Avenida Brigadeiro Trompowski s/nº - 3º andar, SME da Pneumologia, sala 03F91 Ilha do Fundão 21941-590 Rio de Janeiro RJ. Tel/Fax: (55 21) 2562-2633. E-mail: rlmd.hucff@bol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/01/2005 e aceito no dia 14/02/2005, após revisão.

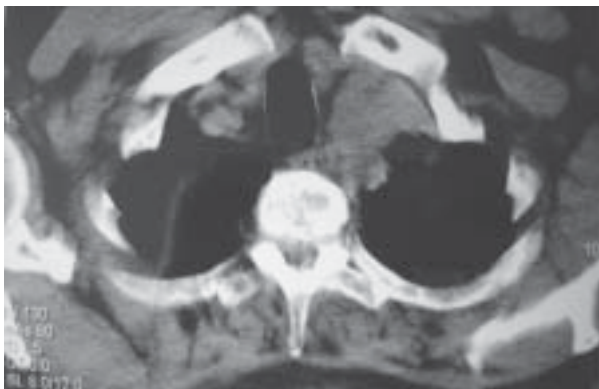
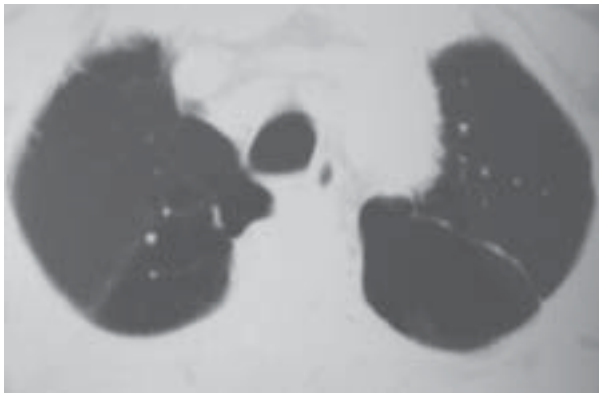
correspondem a menos de 5% do total de carcinomas bronco-gênicos¹.

Os tumores sincrônicos, apesar de raros, atualmente têm se tornado mais frequentes, principalmente a associação dos sítios gástrico e pulmonar¹⁻⁴.

O objetivo é relatar um caso raro de tumores sincrônicos, de sítio pulmonar e gástrico, sendo a apresentação do tumor pulmonar como síndrome de Pancoast, fato este não encontrado mesmo após extensa revisão da literatura.

Relato do caso

Homem, 58 anos, branco, casado, militar, natural do Rio de Janeiro, residente em Vigário Geral (RJ), foi admitido no hospital por astenia, dispnéia progressiva aos esforços, atualmente com dispnéia em repouso, tosse seca, disfonia, dor em ombro e braço esquerdos e emagrecimento subjetivo nos últimos 3 meses. Negava febre, hemoptóicos, contato com tossidor crônico, não possuía animais domésticos nem história ocupacional para pneumoconioses e não tinha comorbidades. Tinha história familiar positiva de câncer (mãe, sítio desconhecido). Tabagista de 66 maços/ano e ex-etilista de destilados até há 2 anos.



Figuras 1 e 2 - Tomografia computadorizada de tórax (janelas de parênquima e mediastino) evidenciando imagem compatível com tumor de Pancoast em hemitórax esquerdo.

Ao exame físico apresentava-se com palidez cutâneo-mucosa, emagrecido, linfonodomegalia supraclavicular esquerda, além de síndrome de Claude-Bernard-Horner caracterizada por enoftalmia, miose, ptose e anidrose à esquerda, além de atrofia muscular em mão ipsilateral. Os sinais vitais eram estáveis, ritmo cardíaco regular e murmúrio vesicular universalmente diminuído sem ruídos adventícios.

Exames de admissão: hematócrito de 32,9%, leucograma de 4800 células/mm³ (diferencial normal) e 281.000 plaquetas/mm³. Bioquímica: escórias nitrogenadas, eletrólitos e hepatograma normais, exceto por hipoalbuminemia (2,2mg/dL). Velocidade de hemossedimentação de 70 mm/h. Radiografia de tórax (incidências pósterio-anterior e perfil): opacificação em ápice pulmonar esquerdo compatível com tumor de Pancoast.

Tomografia computadorizada (TC) de tórax: bolhas subpleurais nos ápices pulmonares, com lesão expansiva, com densidade de partes moles, de limites algo definidos, contornos lobulados, no ápice do pulmão esquerdo, sem plano de clivagem com o mediastino, linfonodos mediastinais aumentados e elevação de hemicúpula diafragmática esquerda (fotos 1 e 2). TC de abdome com volumosa massa gastroesofágica com linfonodos de 1,0 cm em topografia retro-crural e para-aórtico à esquerda (foto 3).

Devido a presença de hemorragia digestiva alta (HDA) foi submetido a endoscopia digestiva alta (EDA) com presença de lesão polipóide, bocelada, larga, visualizada em junção esôfago-gástrica (JEG), na sua porção lateral esquerda, principalmente através da manobra de reversão e pinçamento diafragmático ao nível da JEG (foto 4). Dois dias após apresentou HDA de vulto não sendo controlada conservadoramente, sendo submetido posteriormente à gastrectomia total com reconstrução a Y de Roux e jejunostomia. Histopatologia da peça cirúrgica revelou adenocarcinoma bem diferenciado da JEG, infiltrando até a serosa e metástase loco-regional para 7 linfonodos isolados na gordura de pequena curvatura, com margens cirúrgicas livres. Histopatológico da EDA também demonstrou a presença de adenocarcinoma de JEG.

Broncofibroscopia evidenciou paralisia de corda vocal esquerda e hiperemia de mucosa em segmento apico-posterior à esquerda, sem lesões endobrônquicas. O material obtido por lavado broncoalveolar e escovado brônquico foram compatíveis com adenocarcinoma. A biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo também evidenciou adenocarcinoma. Solicitada imunohistoquímica do linfonodo supraclavicular para definir se o tumor



Figura 3 - Tomografia computadorizada de abdome com contraste (spot) evidenciando falha de enchimento compatível com tumor gástrico.

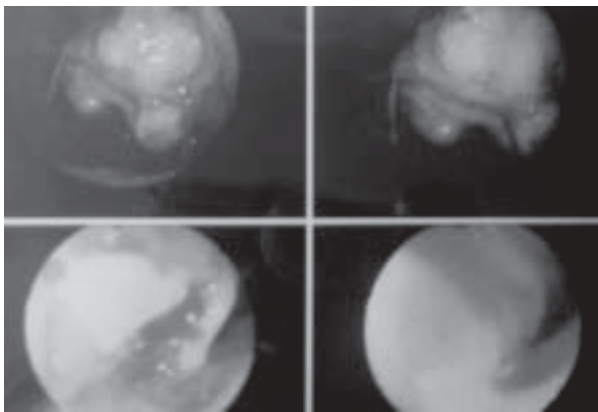


Figura 4 - Visão endoscópica da lesão polipóide em fundo gástrico (manobra de reversão) e da junção esôfago-gástrica.

pulmonar era primário ou secundário à neoplasia do trato gastro-intestinal (TGI).

Na imunohistoquímica, após desparafinização, os cortes histológicos foram incubados *overnight* com anticorpos mono e policlonais, com a utilização de microondas (15 minutos – 650W em tampão citrato) para recuperação antigênica. A revelação foi realizada com avidina-biotina-peroxidase. O resultado foi positivo para citoqueratina (*pool*), citoqueratina 7 (CK 7), citoqueratina de baixo peso e de alto peso molecular e foi negativo para citoqueratina 20 (CK 20) e vimentina, caracterizando-se como adenocarcinoma metastático para linfonodo e primitivo de pulmão.

Eco-doppler de sistema carotídeo com irregularidades parietais, bilaterais no bulbo (<30%). Ultrassonografia (US) de tireóide com lesão cística (0,4 x 0,3 cm) cuja punção aspirativa por agulha fina revelou benignidade. Dosagem de hormônios tireoidianos, US de próstata e dosagem de antígeno prostático específicos normais.

Submetido a 1200 cGy de radioterapia em ápice pulmonar esquerdo e mediastino superior e quimio-

terapia com etoposídeo e cisplatina com intenção paliativa, sem resposta após o tratamento. Permanece em acompanhamento ambulatorial com cuidados paliativos.

Discussão

O caso descrito relata a presença de 2 neoplasias malignas primárias, sincrônicas, de localização gástrica/pulmonar, sendo esta última como tumor de Pancoast. Há na literatura poucos casos descritos de tumores sincrônicos nestes sítios, e os mesmos geralmente são relacionados à exposição ao asbesto e à população asiática²⁻⁴. Kishimoto *et al.*² relataram um caso de um homem de 76 anos, com tumor sincrônico pulmonar e gástrico, com exposição ao asbesto e imagem radiológica de placas pleurais. A histologia dos 2 tumores foi de adenocarcinoma, sendo que a peça pulmonar ressecada revelou inúmeros corpos de asbesto. Esses tumores desenvolveram-se cerca de 60 anos após a exposição ao asbesto².

Ikeguchi *et al.*³ estudaram 890 pacientes com câncer gástrico precoce e o prognóstico na malignidade sincrônica ou metacrônica em outros órgãos além do estômago. Noventa e sete pacientes (10,9%) possuíam malignidade primária sincrônica (32 pacientes) ou metacrônica (65 pacientes, sendo 17 detectados antes e 48 após a gastrectomia). O grupo controle era de pacientes apenas com a neoplasia gástrica. A sobrevivência em 10 anos foi maior no grupo controle (80,8%) do que no grupo com malignidades sincrônicas e metacrônicas (49,7%)³.

Outro trabalho⁴ analisou 1019 pacientes com câncer de pulmão (CP) no período de 1964 - 1992 em um hospital geral na China, à procura de malignidades primárias múltiplas. A associação de CP com outro câncer foi mais frequente no trato gastro-intestinal (15 pacientes; 1,5% dos casos), sendo que 6 pacientes tinham outra neoplasia fora do TGI (0,6%), 16 metacrônicos e 5 sincrônicos. O acometimento do TGI foi mais comum no estômago e esôfago (4 e 2 pacientes, respectivamente)⁴. Esses trabalhos mostram que a frequência de tumores sincrônicos do pulmão e TGI é incomum, e quando presentes, geralmente são adenocarcinomas e com acometimento no TGI mais frequentemente no estômago.

A distinção da neoplasia pulmonar primária e metastática é importante, pois há diferenças no tratamento e prognóstico. Essa divisão pode ser difícil pela superposição dos achados citológicos. Além disso, 10 a 15% de todos os tumores sólidos se apresentam como carcinoma primário de sítio desconhecido⁵. A imunohistoquímica para identificar o sítio de origem da neoplasia maligna é útil, principalmente a utilização

das citoqueratinas (CK) e marcadores como anticorpos contra o *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) e anticorpos monoclonais contra proteínas surfactantes humanas (PE-10)⁵⁻⁸. Em nosso caso, a utilização das CK foi útil para diferenciar tumor pulmonar primário de secundário.

A combinação da CK7 e CK20 é útil na identificação da origem dos tumores pulmonares. A presença de CK7+/CK20- favorece tumor primário pulmonar, CK7+/CK20+ carcinoma de células transicionais (urotelial), CK7-/CK20+ carcinoma colorretal e CK7-/CK20- tem importância desconhecida. Chhieng *et al.* encontraram em 55 espécimes pulmonares obtidas por agulha fina que a combinação de CK7+/CK20-, TTF-1+ e PE-10+ diferencia em 94% o adenocarcinoma pulmonar primário do metastático⁵⁻⁸.

A CK é útil na diferenciação dos principais subtipos histológicos de CP. Adenocarcinoma e carcinoma escamoso são associados a presença de CK19+ (>85%), e a ausência de CK20 (<10%); os tumores pulmonares neuroendócrinos são negativos para as CK exceto CK18, sendo que os tumores carcinóides expressam CK18 abundantemente⁵⁻⁸.

Em nosso paciente foi pesquisado a possibilidade de tumores múltiplos com envolvimento de pulmão/estômago/tireóide. Estudo em população japonesa, no período de 1962-1987, encontrou 1,3% de tumores pulmonares sincrônicos, sendo que o envolvimento tireoidiano foi mais frequente que o gástrico (4 e 2 casos, respectivamente)⁹. Há o relato de um paciente japonês de 62 anos com neoplasias múltiplas e sincrônicas em pulmão, estômago e tireóide, sendo o mesmo submetido a lobectomia, ressecção endoscópica do tumor gástrico e conduta expectante no tumor tireoidiano papilífero¹⁰.

Concluimos que o interesse do caso consiste no relato de uma associação rara de tumor de Pancoast sincrônico com adenocarcinoma gástrico, onde a utilização das citoqueratinas foi útil para definir a etiologia primária do tumor pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(19):1370-6.
2. Kishimoto T, Yamaguchi K. A case of simultaneous double cancer (lung and stomach cancer) related to asbestos exposure. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1990;28(7):1028-32.
3. Ikeguchi M, Ohfuji S, Oka A, Tsujitani S, Maeda M, Kaibara N. Synchronous and metachronous primary malignancies in organs other than the stomach in patients with early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1995;42(5):672-6.
4. Li H, Zhang Z, Shang L, Li X, Wang T. Carcinoma of the lung and multiple primary tumors. *Chin Med J* 2000;113(9):799-801.
5. Chhieng DC, Cangiarella JF, Zakowski MF, Goswami S, Cohen JM, Yee HT. Use of thyroid transcription factor 1, PE-10, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary lung carcinomas and metastatic lesions in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer* 2001;93(5):330-6.
6. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, Rizk M, Salgia R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(1):77-82.
7. Scarpatetti M, Tsybrovskyy O, Popper HH. Cytokeratin typing as an aid in the differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas, and comparison with normal lung. *Virchows Arch* 2002;440(1):70-6.
8. Nhung NV, Mirejovsky P, Mirejovsky T, Milenova L. Cytokeratins and lung carcinoma. *Cesk Patol* 1999;35(3):80-4.
9. Hamada Y, Takise A, Uno D, Itoh H, Ichikawa H, Morishta Y. Synchronous primary triple cancers including the lung, stomach, and thyroid: a case report. *Kyobu Geka* 2000;53(2):101-5.
10. Date H, Shimizu N, Aoe M, Nakata M, Matsuura M, Date M, et al. Clinical study of synchronous multiple primary cancer involving the lung. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30(9):1650-4. ■

Associação entre silicose e esclerose sistêmica – Síndrome de Erasmus

Silicosis associated with systemic sclerosis – Erasmus' syndrome

Priscila Fernandes Magalhães de Souza¹, Renata de Campos Figueiredo¹,
Evandro Mendes Klumb¹, Elisa Martins das Neves de Albuquerque¹,
Agnaldo José Lopes², Domenico Capone², José Manoel Jansen²

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(1): 79-83

Apesar da descrição inicial de Erasmus em 1957, a silicoesclerodermia ainda não é reconhecida por todos como uma entidade específica. Entretanto, esta combinação patológica não é meramente uma coincidência. É o resultado da interferência na imunidade celular relacionada à citotoxicidade da sílica, responsável pelas reações auto-imunes e pela formação de imunocomplexos circulantes. Os autores relatam o caso de um homem de 46 anos com antecedentes de exposição à sílica e que desenvolveu silicoesclerodermia.

Descritores: silicose, esclerose sistêmica.

ABSTRACT

Even silicoscleroderma was described by Erasmus as early as 1957, it is not yet recognized as a specific entity by all the authors. However, this pathological combination is not due merely to chance. It is the result of interfered cellular immunity, related to the cytotoxicity of silica and responsible for auto-immune reactions and the formation of circulating immune-complexes. The authors describe the case of a 46 year-old man with previous exposure to silica, and who developed silicoscleroderma.

Keywords: silicosis, systemic sclerosis.

Introdução

A silicose é a mais antiga pneumoconiose de que se tem registro. É uma doença crônica fibrogênica, de evolução lenta, progressiva e irreversível causada pela inalação da poeira de sílica livre cristalizada. Os ramos de atividade que apresentam maior risco para a doença são o jateamento de areia, a mineração e o trabalho em pedreiras, fundições, cerâmicas e moagens de pedras¹.

Além dos efeitos pulmonares da sílica livre, existe associação entre esse tipo de exposição e diversas outras enfermidades. A associação entre silicose e tuberculose é bastante conhecida. Também existem vários relatos da associação entre esta pneumoconiose e as doenças relacionadas com mecanismos auto-imunes, incluindo esclerose sistêmica (ES), artrite reumatóide, granulomatose de Wegener, anemia hemolítica,

1. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro RJ. Tel.: (21) 2587-6537 / 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Recebido para publicação em 17/12/2004 e aceito no dia 29/01/2005, após revisão

dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença de Graves e lúpus eritematoso sistêmico².

Os autores relatam um caso da associação de silicose e ES, também conhecida como síndrome de Erasmus ou silicoesclerodermia³.

Relato do caso

Homem de 46 anos, pardo, casado, lavador de carros, natural e morador do Rio de Janeiro, atendido no Hospital Universitário Pedro Ernesto, com queixa de dor em queimação nos quirodáctilos. Referia início dos sintomas há dois anos, com dor precordial atípica, aguda e de forte intensidade, que o acordou à noite, associada a sudorese e perda da consciência, tendo sido internado para investigação diagnóstica em outro hospital, porém sem elucidação do quadro. Nesta época, houve surgimento de lesões ulceradas nas extremidades do 2º quirodáctilo esquerdo e 2º e 3º quirodáctilos direitos, evoluindo com necrose e amputação espontânea das falanges distais.



Figura 1 – Esclerodactilia, edema das mãos e perda das falanges distais do 2º quirodáctilo esquerdo e 2º e 3º quirodáctilos direitos.

Na anamnese dirigida, referia fenômeno de Raynaud, disfagia, dispnéia aos médios esforços e diarreia intermitente, sem muco, pus ou sangue. Negava febre, perda ponderal, fotossensibilidade, ceratoconjuntivite, úlceras orais ou genitais, artralgia ou mialgia. Ele não era tabagista e nem usuário de drogas. Referia ter trabalhado com jateamento de areia há cerca de 30 anos, durante 2 anos e com proteção inapropriada.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, anictérico, eupnéico e afebril. Observava-se dificuldade de eversão palpebral e fenômeno de Raynaud nas mãos. Não havia linfonodomegalia periférica palpável. Ausculta cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, P2 > A2, sem sopros. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular universalmente audível e presença de estertores bibasais do tipo “velcro”. Nos membros superiores, evidenciava-se perda das falanges distais do 2º quirodáctilo esquerdo e 2º e 3º quirodáctilos direitos, além de esclerodactilia e edema das mãos (Figura 1). Nos membros inferiores, os pulsos pediosos eram de difícil palpação. Exame osteoarticular: restrição da amplitude dos movimentos dos punhos e quirodáctilos, crepitação do cotovelo esquerdo e ausência de artrite.

A radiografia de tórax mostrava pequenas opacidades nos terços superiores dos pulmões, além de infiltrado intersticial do tipo reticular predominando nas bases pulmonares. A tomografia computadorizada do tórax evidenciava infiltrado intersticial difuso em ambos os pulmões, preferencialmente nas bases pulmonares onde se observavam bronquiectasias e bronquiolectasias de tração (Figura 2); pequenos nódulos eram notados nos campos pulmonares superiores; numerosos linfonodos eram visíveis nos hilos pulmonares,

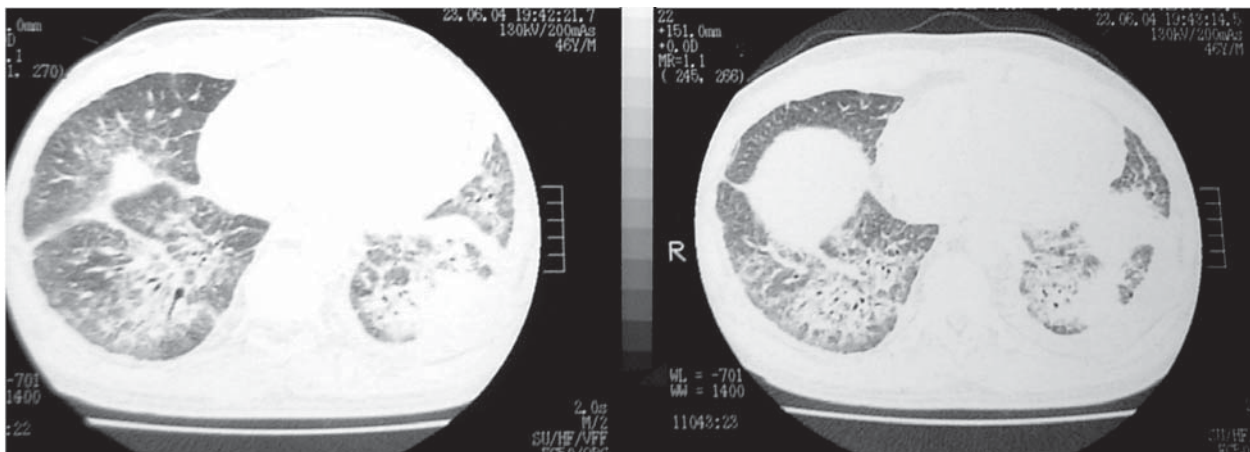


Figura 2 – TC de tórax à nível das bases pulmonares demonstrando bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, além de outros sinais de distorção estrutural.

mediastino e região supra-clavicular direita e eram acompanhados de calcificação “em casca de ovo” (Figura 3).

Exames laboratoriais – Hemograma: hematimetria = 4,2 milhões/mm³, hemoglobina = 11g/dL, hematócrito = 34%, leucometria = 4.900/mm³ e sem desvio para esquerda, contagem de plaquetas = 209.000/mm³. Velocidade de hemossedimentação = 30mm (1ª hora). Dosagem de anticorpos anti-HIV negativa. Sorologias para hepatite B e C negativas. FAN e fator reumatóide não reagentes. Exame do sedimento urinário normal.

As provas de função respiratória mostraram distúrbio ventilatório restritivo acentuado e sem fluxos supra-normais, além de capacidade de difusão ao CO acentuadamente reduzida. O ecocardiograma trans-torácico evidenciou dimensões cavitárias normais, regurgitação mitral e tricúspide mínimas, fração de ejeção = 68%, pressão sistólica de artéria pulmonar = 31mmHg.

Foram iniciados ácido acetil-salicílico e nifedipina para tratamento sintomático do fenômeno de Raynaud. O paciente evoluiu com lesão ulcerada com área delimitada de necrose e exposição óssea na extremidade do 4º quirodáctilo direito, com saída de secreção purulenta (Figura 4), sendo iniciada ciprofloxacina oral, além de cuidados locais. Nesta ocasião, a radiografia das mãos e a cintilografia óssea não mostraram sinais de osteomielite.

Discussão

A associação entre silicose e esclerose sistêmica (ES) foi inicialmente descrita por Erasmus, em 1957³. Mais tarde, também na África do Sul, Cowie observou relação significativa entre a ocorrência de ES e a intensidade de exposição à sílica, ainda que na ausência

de silicose, em mineiros de ouro e de carvão⁴. Sanchez-Roman *et al.*⁵, em estudo com 300 trabalhadores de uma fábrica que utilizava jateamento de areia, identificaram 50 casos de silicose, cinco destes associados a ES. Numa série de 16 casos de exposição à sílica, Bucur *et al.*⁶ mostraram 15 pacientes com fenômeno de Raynaud e cinco com ES.

Em nosso meio, Papi apontou uma expressiva prevalência de ES em trabalhadores de minas, com silicose ou antracose, levantando a hipótese de que a fibrose pulmonar poderia representar um elemento fundamental na gênese do processo esclerótico⁷. Mais recentemente, Jezler *et al.*⁸ relataram seis casos de silicoesclerodermia (síndrome de Erasmus), cinco deles em garimpeiros e o outro era jateador de areia.

Apesar das inúmeras publicações, só nas últimas décadas é que o tema constituiu-se num foco de disputa jurídica. Na Alemanha, a ES em trabalhadores expostos à sílica passou a ser considerada doença ocupacional depois que estudos epidemiológicos mostraram que a probabilidade de ocorrência desta colagenose em trabalhadores expostos à sílica é 25 a 74 vezes maior que na população geral, aumentando para 110 vezes quando se estudam apenas pacientes com silicose em relação à população masculina não exposta⁹. Na França, desde dezembro de 1992, o diagnóstico de ES em indivíduos com história de exposição à sílica, mesmo na ausência de silicose é aceito como doença ocupacional¹⁰.

O entendimento dos mecanismos pelos quais as partículas de sílica induzem a fibrose pulmonar requer ainda muita pesquisa. Entretanto, sabe-se que, uma vez depositadas na zona respiratória, essas partículas podem ser fagocitadas pelos macrófagos alveolares ou penetrar no epitélio por endocitose. O rompimento

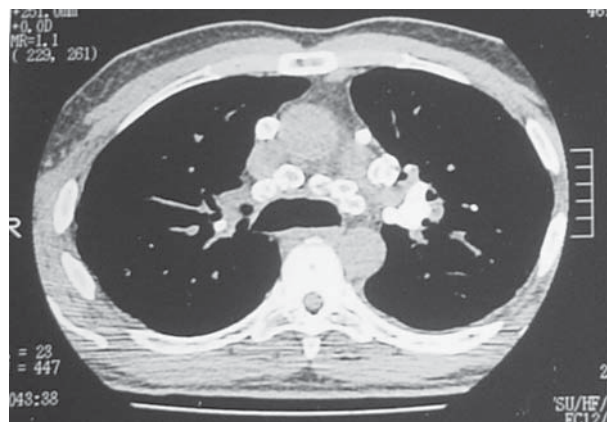


Figura 3 – TC de tórax (janela mediastinal) evidenciando múltiplas linfonodomegalias mediastinais com o padrão característico de calcificação “em casca de ovo”.



Figura 4 – Ulceração com área delimitada de necrose e exposição óssea na extremidade do 4º quirodáctilo direito. Observa-se, ainda, a saída de secreção purulenta dessa área.

dos fagolisossomas causa liberação de enzimas e partículas no meio extracelular, determinando injúria tecidual e autólise. Entre os mediadores liberados pelos macrófagos ativados, que promovem o crescimento de fibroblastos, incluem interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator beta de transformação do crescimento (TGF β) e fibronectina¹¹.

Contrastando com a função dos macrófagos no curso da silicose, pouco ainda é conhecido sobre o mecanismo preciso que leva ao desenvolvimento das doenças auto-imunes². Entretanto, sabe-se que a silicose, muitas vezes, está associada a anormalidades sangüíneas periféricas humorais e celulares, como a positividade dos fatores antinuclear e reumatóide, a hipergamaglobulinemia e as alterações dos linfócitos *T helper* e *T supressor*¹². Dessa forma, a produção de auto-anticorpos e a formação de imunocomplexos circulantes, relacionados à citotoxicidade da sílica, podem ser o elo para explicar o desenvolvimento das doenças auto-imunes¹¹.

Em nosso paciente, o diagnóstico de silicose foi estabelecido pela história de exposição à poeira da sílica, através da prática do jateamento de areia, e pelas alterações na radiografia de tórax compatíveis com a doença, de acordo com o *International Labor Office* (ILO)¹³. Ao contrário das demais profissões, no jateamento de areia os trabalhadores encontram-se expostos a grandes quantidades de sílica, o que justifica um período relativamente curto para o desenvolvimento da doença¹. A presença de micronódulos difusos e bilaterais, predominantemente em lobos superiores, e de anéis de calcificação ganglionar (calcificação "em casca de ovo" ou *egg-shell*) observadas na TC de tórax são características da silicose pulmonar. Esse tipo de calcificação, presente em 5 a 10% dos casos de silicose é causado pela deposição de sais de cálcio na periferia dos linfonodos hilares ou mediastinais, podendo entretanto, também ser observado na sarcoidose, histoplasmose e linfoma após radioterapia mediastinal¹¹.

O diagnóstico de ES baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais, segundo o *American College of Rheumatism* (ACR)¹⁴. Não raramente, a doença acomete o aparelho respiratório, seja na forma de envolvimento intersticial ou vascular. No caso em questão, a TCAR demonstra aspecto bastante característico do envolvimento pulmonar pela ES, com lesões intersticiais e bronquiolectasias predominando nas áreas periféricas e basais dos pulmões.

Com este trabalho, os autores chamam a atenção para a importância da história ocupacional em casos de ES, principalmente naqueles do sexo masculino e com sintomas pulmonares, devido à possibilidade de associação entre as duas doenças (silicoesclerodermia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática pneumológica – 101 casos selecionados do dia-a-dia. São Paulo-Rio de Janeiro-Belo Horizonte: Atheneu; 1998. 608 p.
2. Holanda SC, Almeida MSTM, Deus Filho A. Associação de silicose e lúpus eritematoso sistêmico. *J Pneumol* 2003; 29(4):221-4.
3. Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand and with particular reference to pulmonary manifestations. *South Afr J Lab Clin Med* 1957;3:209-31.
4. Cowie RL. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest* 1987;92:260-2.
5. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberry J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534-8.
6. Bucur G, Alexandrescu T, Bucur L, Bengheu C, Calugareanu L, Tomescu O. New clinical remarks concerning the Erasmus' syndrome. *Clinical II dermatologie*. Bucuresti: Spitalul Clinic "N. Gh. Lupu" 2004.
7. Castro HA, Silva CG, Lemle A. Estudo de imunoglobulinas, complementos e auto-anticorpos em 58 trabalhadores expostos à sílica. *J Bras Pneumol* 2004;30(3):201-6.
8. Jezler SFO, Ramos-Barros S, Queiroz L, Araújo Neto CA, Santiago MB, Cruz AA, Marinho JM. Esclerose sistêmica progressiva (ESP) induzida por sílica (síndrome de Erasmus) – relato de 6 casos. *J Pneumol* 2002;28(supl 2):S1.
9. Hausteiu UF, Hermann K. Environmental scleroderma. *Clin Dermatol* 1994;25:1917-26.
10. Hachulla E, Hatron PY, Devulder B. Arteriopathies as occupational diseases. *Rev Med Interne* 1993;14(5):329-39.
11. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo – Rio de Janeiro – Ribeirão Preto – Belo Horizonte: Atheneu; 2003. 360 p.

12. Stankus RP, Salvaggio JE. Infiltrative lung disease. In: Santer M, Talmage DW, Frank NM, Usten KF, Claman HN, editores. Immunological disease. Boston: Little Brown and Co.; 1988. p1561-85.
 13. International Labor Office: Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Revised Edition. Geneva: ILO; 1980. (Occupational Safety and Health Series, No 22).
 14. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90. ■
-

A influência da tuberculose na poesia de Manuel Bandeira

Tania T. S. Nunes

Professora de Letras e Literatura.

Pós-graduação em Literatura Brasileira e Cultura da Pontifícia da Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC- RJ

ttsunes@uninet.com.br

Febre, hemoptise, dispnéia e suores noturnos.

A vida inteira que podia ter sido e que não foi.

Tosse, tosse, tosse

Mandou chamar o médico:

- Diga trinta e três.

- Trinta e três... trinta e três... trinta e três...

- Respire

- O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão direito infiltrado.

- Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?

- Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino¹.

Manuel Bandeira foi singular. Muitos adjetivos retratariam sua triste existência e sua poesia tecida sob a cicatriz da morte, a partir da tuberculose que o acometeu aos dezoito anos. Aos cinqüenta e seis, deu ao público "Pneumotórax". Viveu além do que esperava. Seu verso foi vida, transcendeu a meditação profunda. A poesia entrou em sua alma como missão, dilacerando-a. Levou a vida como quem segue pela mão de um anjo.

Um dia de chuva... O Rio de Janeiro amanheceu mais triste que toda a tristeza vivenciada durante a

existência do seu ser. Morreu o poeta, autor da "Estrela da vida inteira". O poeta que, aos dezenove dias de abril de 1886, trouxe a Recife à estrela da manhã. Da vida que foi poesia, que foi prisão e emancipação, que foi evolução e renascer, deixando em seu verso a certeza de que o bardo não morre. Ele transcende... Seus versos sempre estiveram – e estarão – na memória de muitos brasileiros.

Versos felizes embora simbolize a agonia de uma vida a espera do fim, representam o tempo de uma existência. O tempo, matéria fugaz, permitiu a Bandeira viver além do que sua alma em agonia presentira.

"A grande lição da tuberculose foi a de nos familiarizar com aquele elemento mágico, o tempo, o Khronos dos gregos. Elemento imponderável, amigo ou inimigo [...] objetivamente mensurável com todo o rigor por aparelhos de precisão"², ressaltou o mestre Dr. Aloysio de Paula, no primeiro número da Revista Pulmão-RJ.

A musa inspiradora da poesia, tal como a tuberculose e outras enfermidades, também chega de mansinho como quem nada quer, vem pelo ar, impregna a natureza, penetra a alma do poeta e o enfeitiça em momento de entrega e transitividade. Contrariamente a característica da doença, Manuel

¹Pneumotórax. In Bandeira, M. *Estrela da vida inteira*. Rio de Janeiro: José Olímpio, 1974. p. 107.

² *Revista Pulmão-RJ*, n.º 1, v.1. jan-mar. 1991. In: PAULA, *O médico e o tempo*. Rio de Janeiro: Ave Maria. 1992, p. 281.

Anúncio AstraZeneca

Anúncio Schering2

Bandeira foi atingido brutalmente pela tuberculose, excluindo-o por completo do sonho de ser arquiteto. Nas noites insones, acompanhado por incessante tosse, o poeta escrevia. Os versos vinham-lhe do sofrimento, do ar que lhe faltava. Igualmente, a palavra *pneumologia* origina-se do grego *pneuma* que significa respiração, mas também, segundo os filósofos, o sopro divino, o hálito de Deus que anima todos os seres.

A poesia é o sopro divino do poeta. Poesia e tuberculose para Bandeira foram mais que uma fibrose. Foi rima, foi dor, foi arte. O poeta que rimava papel e mel com Manuel apesar de ter a vida tão amarga e melancólica, superando a doença e esnobando-a o mais que pôde, fez mais amigos que muitos afortunados em qualquer outra trajetória de vida mais perfeita. Foi arquiteto do verso, amou e sonhou com uma “Pasárgada” em que fosse feliz sem o mal que lhe escavava o pulmão e a alma diariamente. Afinal, lá ele era amigo do rei e tinha o remédio que esperava!

Viveu intensamente... viveu a espera da iniludível... A morte que todas as noites batia a sua porta e a quem por tantas vezes chamou de anjo bom.

E tudo isso me vem de vós, Mãe natureza!

Vós que cicatrizais minha velha ferida...

Vós que me dais o grande exemplo de beleza

*E me dais o divino apetite da vida!*³

O poeta que escrevia fácil, que desafiou a morte de peito aberto. Escreveu para todos os poetas. Escreveu para a vida, para a vida que achava não ter. Deixou inúmeros versos que, ainda hoje, saltam aos corações dos amantes do dia, da literatura e da poesia como ele mesmo fora.

Em brigas não tomo parte

A morros não subo não:

Que se nunca tive enfarte,

Só tenho meio pulmão.

No amor ainda tomo parte,

Mas não me esbaldo, isso não:

Que se nunca tive enfarte,

*Só tenho meio pulmão.*⁴

Até certo ponto, a imaginação também é ar, é sonho e é música. É um vôo que permite uma queda inesperada, uma angústia completamente aceita e superada. O poeta torna-se Dédalo, quando voa em

busca da arte, da liberdade, da libertação que esta representa. “A respiração sem ar ou com o ar privado simboliza um fator de interiorização, um debruçar-se sobre si mesmo; assemelha-se ao medo de se perder ou produz uma angústia que paralisa ou um recolhimento criativo”⁵. Nas noites escuras e sem ar de Manuel Bandeira, vinha fazer-lhe companhia a sombra da morte que levava o poeta ao encontro de sua poesia.

Sem família, Religião ou filosofia;

Mal tendo a inquietação de espírito

Que vem do sobrenatural,

E em matéria de profissão

*Um tísico profissional!*⁶

Em busca de ares melhores, Bandeira passou por Teresópolis, Petrópolis, Itaipava, Juiz de Fora, Campos do Jordão, Maranguape, Uruquê, Quixeramobim e Suíça. Em cada um desses lugares, deixou sua pena fluir e não se abateu. Os temas de seus poemas – de estilo simples e ao mesmo tempo de maior valor para a poesia moderna brasileira – falavam não só do amor, da infância, da religião, dos amigos, do espectro da tuberculose que o acompanhou até a morte, sempre a morte, contínua espera diária, que ao ouvir suas súplicas feitas na “Oração a Santa Teresa”⁷, não o levou tão cedo.

Santa Teresa rogai por nós (...)

Rogai pelos tísicos

Rogai pelos cardíacos

Rogai pelos tabéticos

Rogai pela gente de fôlego curto

Santa Teresa rogai por nós...

“Cicatrices esparsas no pulmão direito e o pulmão esquerdo destruído. O processo cicatricial tinha transformado aquele pulmão em um bloco de fibrose, com brônquios dilatados, onde o catarro se acumulava. Era a chamada “doença da cura”: a tuberculose se fora, mas deixara um pulmão mutilado e fora de função. Daí a tosse e a expectoração que procurava controlar, como aprendera no Sanatório. Toda manhã, Bandeira fazia a denominada toailete brônquica. Procurava expectorar o máximo para esvaziar o catarro que se acumulava durante a noite. Depois do almoço repousava e, à tarde, lépido e fagueiro descia de Santa

³ Prenitide, *ibidem*, p. 29-30 .

⁴ Tema e voltas. *Ibidem* 184.

⁵ RAVIGNANT, P. *Os presságios*. São Paulo: Martins Fontes, 1986, p. 138.

⁶ Auto-retrato. *Ibidem* p. 331.

⁷ Op cit. p. 331.

Teresa, para a vida da cidade. (...) Bandeira não teve a morte pulmonar esperada para os de sua geração. Foi o duodeno que se rompeu, trazendo a morte banal de uma úlcera digestiva⁸.”

“Nunca poeta algum exprimiu tão bem o que significa para um tuberculoso desenganado a volta da vida.” As citações acima do Professor Aloysio de Paula é fruto de uma sólida amizade que culminou na sagrada intimidade que se estabelece entre o médico e o paciente.

Desencanto, delírio, desalento, desesperança,

preparação para a morte, vontade de morrer e programa para depois de minha morte: foram alguns dos poemas que marcaram o imaginário poético de Bandeira e a morte como sobrevida de espera.

A vida é um milagre

Tudo é milagre

Tudo, menos a morte

- Bendita a morte, que é o fim de todos os milagres.⁹

Aos oitenta e dois anos, Manuel Bandeira expirou o último ar. Foi abandonado pela vida. “A vida inteira que podia ter sido” e foi. ■

⁸ Ibidem, p. 259

⁹ Preparação para a morte. Ibidem, p. 291



Soluções desenhadas a partir do pleno conhecimento das necessidades e objetivos dos clientes, dentro do melhor custo-benefício.

CRIAÇÃO :: logomarca :: folder :: cartaz :: banner :: folheto :: livro :: revista
boletim :: exposição :: painel :: PRODUÇÃO GRÁFICA :: CONSULTORIA GRÁFICA

amais.design@superig.com.br

2467 4316
8833 1428
8115 3614